

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Privatdozent Dr. med. Thomas Meuser

**Sufentanil sublingual und i.v.-PCA
zur patientengesteuerten Schmerztherapie nach
Kniegelenkersatz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Beate Molitor

aus Köln

promoviert am 19. Dezember 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Meuser
2. Gutachter: Professor Dr. med. C. Müller

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Meuser
Herrn Dr. rer. medic. Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Kija Shah-Hosseini

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden unter Anleitung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Meuser von mir selbständig recherchiert und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Odenthal, den 15.09.2021

Unterschrift: Beate Kolitor

Genderhinweis

Allein aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Identitätsgeschlechter (m, w, d).

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG.....	13
2.1. BEDEUTSAME ASPEKTE POSTOPERATIVER SCHMERZBEHANDLUNG.....	13
2.2. SCHMERZTHERAPIE NACH KNIE-ENDOPROTHESEN-OPERATIONEN	16
2.3. HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG.....	18
3. MATERIAL UND METHODEN.....	19
3.1. MEDIKOLEGALE ASPEKTE DER STUDIENDURCHFÜHRUNG	19
3.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	19
3.3. PATIENTENEINVERSTÄNDNIS.....	21
3.4. PRÄOPERATIVE VISITE UND ANÄSTHESIERISIKO.....	21
3.5. NARKOSE	22
3.6. POSTOPERATIVE ANALGESIE UND SCHMERZMONITORING	23
3.7. SCHMERZMESSUNG (ALGESIMETRIE)	24
3.7.1. NUMERISCHE RATINGSKALA NRS.....	25
3.7.2. VISUELLE ANALOGSKALA VAS.....	25
3.7.3. VERBALE RATINGSKALA VRS	26
3.8. OPIOIDANALGETIKA	26
3.9. PATIENTENGESTEUERTE SCHMERZTHERAPIE.....	31

3.9.1. ENTWICKLUNG PATIENTENGESTEUERTER ANALGESIEVERFAHREN.....	31
3.9.2. SCHMERZPUMPEN ZUR PCA	33
3.9.3. INVASIVE PCA VERFAHREN.....	35
3.9.4. NON-INVASIVE PCA-VERFAHREN	37
3.10. OPS AKUTSCHMERZTHERAPIE	39
3.11. DOKUMENTATION	40
3.11.1. VISITENZEITEN.....	40
3.11.2. PATIENTENSTAMMDATEN	41
3.11.3. DATEN AKUTSCHMERZPROTOKOLL	41
3.12. ABSCHLUSSINTERVIEW MIT PATIENTEN UND PFLEGEPERSONAL	42
3.13. AUSWERTUNG	43
3.14. STATISTISCHE DESKRIPTION UND BERECHNUNGEN	43
4. ERGEBNISSE	46
4.1. DEMOGRAFISCHE UND MEDIZINISCHE UNTERSCHIEDE.....	46
4.2. VITALPARAMETER.....	47
4.2.1. SYSTOLISCHER BLUTDRUCK.....	47
4.2.2. DIASTOLISCHER BLUTDRUCK	49
4.2.3. HERZFREQUENZ.....	51
4.2.4. SAUERSTOFFSÄTTIGUNG.....	53
4.3. SCHMERZINTENSITÄT	55

4.3.1. RUHESCHMERZEN	55
4.3.2. BEWEGUNGSSCHMERZEN.....	57
4.4. NEBENWIRKUNGEN	60
4.4.1. SEDIERUNG	60
4.4.2. SUBJEKTIVE MÜDIGKEIT	61
4.4.3. ÜBELKEIT.....	63
4.4.4. ERBRECHEN.....	64
4.4.5. PRURITUS.....	66
4.4.6. HAUTRÖTUNG / EXANTHEM.....	67
4.4.7. ATEMDEPRESSION	68
4.4.8. MUNDTROCKENHEIT	68
4.5. MEDIKAMENTENVERBRAUCH	69
4.5.1. SUFENTANILVERBRAUCH.....	69
4.5.2. PIRITRAMIDVERBRAUCH	71
4.6. BEWERTUNG DER SCHMERZTHERAPIEVERFAHREN	72
4.6.1. PATIENTENZUFRIEDENHEIT ABSCHLUSSBEWERTUNG	72
4.6.2. SELBSTEINSCHÄTZUNG MOBILITÄT	75
4.6.3. HANDHABUNG	76
4.6.4. „WÜRDEN SIE SICH NOCH EINMAL FÜR DIESES VERFAHREN ENTSCHEIDEN?“	76
4.6.5. EINSCHÄTZUNG PATIENTENZUFRIEDENHEIT DURCH STATIONSPFLEGEPERSONAL ...	76

5. DISKUSSION	78
5.1. KLINISCH-MEDIZINISCHE RELEVANZ DER UNTERSUCHUNG	78
5.2. STUDIENMETHODIK	82
5.3. GEGENWÄRTIGER STAND VERGLEICHBARER STUDIEN	84
5.4. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG	86
5.5. METHODISCHE GRENZEN	96
5.6. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESE	97
6. LITERATURVERZEICHNIS	99
7. ANHANG	106
7.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	106
7.2. TABELLENVERZEICHNIS	108

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMG	Arzneimittelgesetz
APS	Acute Pain Service
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASD	Akutschmerzdienst
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
C _{max}	maximaler Plasmaspiegel / Plasmakonzentration
CHMP	Committee for Medicinal Products of Human Use
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIVS	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie
E110	Gelborange S
EMA	European Medicines Agency (seit 2010 mit EMA abgekürzt)
FDA	Food and Drug Administration
GoR	Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation)
h	Stunde/Stunden
HF	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
Knie-TEP	Knie-Totalendoprothese
LoE	Level of Evidence; Evidenzklasse (Oxford Center of Evidence-based Medicine – Version Mai 2001)

MAO	Monoaminoxidase
Min-Max	Minimum bis Maximum
MW	Mittelwert
N.	Nervus
n	(Patienten-) Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NIS	nicht interventionelle Studie
NNT	number needed to treat (Anzahl der notwendigen Behandlungen)
NRS	Numerische Rating-Skala
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pat.	Patientin / Patient
PCA	patient-controlled analgesia / patientengesteuerte Analgesie
PCEA	patient-controlled epidural analgesia / patientengesteuerte Epiduralanalgesie
PCiA	patient-controlled i.v. analgesia / patientengesteuerte intravenöse Analgesie
PCRA	patient-controlled regional analgesia / patientengesteuerte Regionalanalgesie
PSE	Pflegerische(r) Schmerzexperte(n)
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RFID	Radio Frequency Identification
SD	Standarddeviation / Standardabweichung
s.l.	sublingual
SSTS	sublinguales Sufentanil Tabletten System
SpO2	peripher gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung

Tab.	Tabelle
Tbl.	Tablette
t_{\max}	maximale Zeit
TTS	Transdermales Therapeutisches System
VAS	Visuelle Analog-Skala
VRS	Verbale Rating-Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Fragestellung: Patientengesteuerte Schmerztherapieverfahren haben seit den 1990-er Jahren auch in der postoperativen Schmerzbehandlung zunehmende Bedeutung erlangt. Der nervennahen Lokalanästhetika-Applikation (PCRA) und der intravenösen PCA (PCiA) stehen neuartige non-invasive Methoden, wie das sublinguale Sufentanil Tabletten System (SSTS) gegenüber. Ziel dieser Untersuchung war die Prüfung und wissenschaftliche Einordnung der Frage nach analgetischer Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Akzeptanz des SSTS im Vergleich zum „Golden Standard“ PCiA bei erwartbar starken postoperativen Schmerzen nach Kniegelenksersatz.

Methodik: Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Behandlungsdaten von SSTS und patientenkontrollierter intravenöser Piritramid-Gabe nach Knie-TEP-Operationen erhoben und bezüglich Schmerzreduktion, Nebenwirkungsspektrum und -häufigkeit, Mobilität, Patienten- und Personalzufriedenheit miteinander verglichen. Die vom zuständigen Akutschmerzdienst erhobenen und in der Studie ausgewerteten Therapiedaten betrafen Patienten, die zwischen Juni 2016 und März 2018 am Marien-Krankenhaus in Bergisch Gladbach elektiv einen operativen endoprothetischen Kniegelenksersatz erhalten hatten. 125 vollständig dokumentierte Unterlagensätze (63 SSTS und 62 PCiA) konnten in die Analyse eingeschlossen werden.

Ergebnisse: Die verglichenen Verfahren zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer analgetischen Wirksamkeit. Nebenwirkungen der Behandlung waren sowohl in deren Spektrum, als auch bezüglich der Intensität ihres Auftretens ähnlich. Sedierung war in beiden Gruppen gleich häufig und lediglich ein Problem der ersten 24 Stunden, am ehesten postnarkotisch bedingt. Übelkeit kam in der PCiA- Gruppe häufiger vor, während subjektive Müdigkeit in der SSTS-Gruppe häufiger vorzufinden war. Für keines der beiden Therapieverfahren konnte bezüglich der Fähigkeit zur Schmerzlinderung oder des Auftretens unerwünschter Wirkungen ein wissenschaftlich gesicherter Vor- oder Nachteil gefunden werden. In den Kriterien

Patientenzufriedenheit und Mobilisierbarkeit erwies sich SSTS als das überlegene Verfahren und wurde von Patienten und Pflegepersonal signifikant besser bewertet.

Schlussfolgerungen: SSTS stellt eine geeignete Therapieform zur postoperativen Schmerztherapie bei überwiegend weiblichen Patientinnen unter 65 Jahren nach elektiver Knie-TEP-Operation dar. Seine Non-Invasivität mit Fehlen immobilisierender Katheter und Infusionsleitungen unterscheidet das Verfahren von der PCiA. Ob die von Patienten und Pflegepersonal signifikant besser beurteilte Mobilität und Gesamtzufriedenheit unter SSTS überwiegend auf diesem Unterschied beruht, kann aus den Daten der Untersuchung nicht geschlossen werden. Die Gültigkeit der Studienbefunde auch für männliche, nicht binäre oder ältere Personen erscheint naheliegend, kann jedoch wegen des mehrheitlich weiblichen Patientenkollektivs mit einem Altersdurchschnitt ≤ 65 Jahren nicht mit wissenschaftlicher Sicherheit nachgewiesen werden.

2. Einleitung

2.1. Bedeutsame Aspekte postoperativer Schmerzbehandlung

Schmerztherapie und Schmerzlinderung gelten als elementare Bestandteile ärztlichen Handelns. Ihrer besonderen Bedeutung entsprechend sind diese Aufgaben in Form einer grundsätzlichen Verpflichtung auf das Lindern von Leiden in den Berufsordnungen der Ärztekammern verankert^{1,2}. Da eine adäquate Schmerztherapie nachweislich Heilungsverläufe positiv beeinflussen und Rekonvaleszenzen beschleunigen kann, trägt sie ebenfalls zur Erfüllung der in diesen Ordnungen formulierten Aufgaben, Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen bei³⁻⁸. Neben diesen grundlegenden Aspekten gilt eine qualifizierte Schmerztherapie zusätzlich als eigenständiger Qualitätsindikator für Kliniken und Fachabteilungen. Nicht zuletzt kann sie als entscheidendes Kriterium für die Klinikwahl und Weiterempfehlung durch die Patienten messbar deren wirtschaftlichen Erfolg beeinflussen^{9,10}.

Wissenschaftlich fundierte Schmerztherapie unterscheidet eine Vielzahl unterschiedlicher Schmerzformen. So kann der jeweilige Ursprungsort eines Schmerzempfindens zur Unterscheidung in beispielsweise somatisch-nozizeptiven, viszeralen, neuropathischen oder psychogenen Schmerz dienen. Eine andere Sichtweise nimmt eine Unterscheidung nach dem zeitlichen Verlauf in chronifizierten Schmerz oder Akutschmerz vor. Zusätzlich bilden Mischformen wie z. B. der Tumorschmerz eigene Krankheitsentitäten. Die Behandlung akuter Schmerzen fokussiert sich zum zahlenmäßig überwiegenden Teil auf perioperative und/oder posttraumatische Schmerzen¹¹.

Die unter dem Titel „*Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen*“ veröffentlichte Leitlinie der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) dient der Orientierung bei der Verordnung einer effektiven und wissenschaftlich fundierten Behandlung akuter Schmerzen nach Traumata oder operativen Eingriffen. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit befindet sich diese im April 2009 aktualisierte Leitlinie aus 2007 in Überarbeitung. Fertigstellung und Inkrafttreten des 2016 beantragten Updates ist derzeit für den 12.09.2021 geplant¹².

Die formal nicht mehr gültige, aber weiterhin genutzte Altfassung beschreibt und empfiehlt unter anderem die interdisziplinären Vereinbarungen, die Durchführung regelmäßiger Schmerzmessungen und -visiten, eine adäquate Patientenaufklärung, Hinweise zur Vorhaltung und Ausgestaltung von Akutschmerzdiensten (ASD) und die Empfehlungen zur Anwendung arzt- und patientenkontrollierter, systemischer oder regionalanästhesiologischer Analgesieverfahren bei bestimmten Operationen ^{13,14}.

Dennoch bestätigt die Studienlage auch im zweiten Jahrzehnt nach Inkrafttreten dieser Leitlinie Defizite bezüglich ihrer Umsetzung und der damit bezweckten weitgehenden Vermeidung schmerztherapeutischer Unterversorgung. Eine von den Patienten als unzureichend empfundene postoperative Schmerztherapie stellt in zahlreichen systematischen Erhebungen der letzten Jahre keine seltene Ausnahme dar, sondern wurde bei einigen operativen Prozeduren von ca. 30 – 50 Prozent der befragten Patienten beklagt ¹⁵⁻¹⁹.

Erlenwein, Stamer et al. erhoben im Rahmen eines „Akutschmerzsurvey 2012“ den Stand der Umsetzung wesentlicher Empfehlungen der Leitlinie. Alle deutschen Anästhesieabteilungen, deren Chefärzte als Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin erfasst waren, erhielten Fragebögen. Die Antworten von 46 % der einbezogenen Kliniken konnten ausgewertet werden. Darin gaben 81 % der Krankenhäuser an, über einen Akutschmerzdienst (ASD) zu verfügen, 45 % davon erfüllten definierte Qualitätskriterien. In 96 % dieser Krankenhäuser wurden Schmerzen perioperativ regelmäßig gemessen und dokumentiert, häufig waren interdisziplinäre Arbeitsgruppen zur Steuerung der Schmerztherapie im perioperativen Setting etabliert. Als spezielle Therapieverfahren waren an über 90 % der Kliniken die patientenkontrollierte i.v.-Analgesie (PCiA) und die Epiduralanalgesie (PDA) verfügbar ¹⁴.

In einer 2010 veröffentlichten Befragung von 2250 operierten Patienten an 25 deutschen Krankenhäusern waren nur 12,4 % der Patienten postoperativ schmerzfrei. Dem gegenüber litten 29,5 % der Patienten unter starken Schmerzen und mehr als die Hälfte aller Patienten (55 %) war mit der erhaltenen Schmerztherapie unzufrieden ^{20,21}. Es scheint daher geboten, sowohl Schmerzreduktion als auch Patientenzufriedenheit

in der postoperativen Schmerztherapie weiter im Focus zu behalten und therapeutische Verbesserungen zu entwickeln.

Funktionales Prinzip der Schmerztherapie ist, schmerzhafte Reize, bzw. solche, die nach Nozizeption und Reizweiterleitung am Ende der aufsteigenden Schmerzbahnen als Schmerz empfunden werden, auf dem Weg zur bewussten Wahrnehmung antinozizeptiv/analgetisch zu modifizieren. Die Schmerzreize aufnehmenden Sensoren sind anatomisch gesehen freie Nervenendigungen. Sie werden als „Nozizeptoren“ charakterisiert, was zum Ausdruck bringen soll, dass ihre Funktion dem Zweck dient, den Körper vor drohenden oder tatsächlichen Schäden zu warnen. Sie sind außer in Gehirn und parenchymatösen Organen in nahezu allen Geweben zu finden und reagieren auf schädliche thermische, chemische oder mechanische Einflüsse. Ihre Aktionspotentiale werden zum Rückenmark geleitet, dort in der Regel über absteigende zentrale Bahnen moduliert, und nach Umschaltung zur Großhirnrinde geleitet. Die eigentliche bewusste Schmerzempfindung entsteht in der Folge durch die weitere Verarbeitung im Gehirn ²².

Die subjektiv empfundene Schmerzintensität korreliert häufig nicht mit dem Ausmaß einer Gewebsschädigung, sondern hängt ebenfalls von persönlichen und situativen Faktoren ab ⁹. Es gibt Hinweise, dass eine vorbestehende hohe Sensibilität gegenüber Schmerzen auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten stärkerer Schmerzen nach einem operativen Eingriff erhöht ¹⁰. Zudem scheint es naheliegend anzunehmen, dass Patienten, die nach einer Operation weniger stark ausgeprägte Schmerzen hatten, im Nachhinein größere Zufriedenheit mit einer operativen Behandlung aufweisen. Diesbezügliche Studien ergaben jedoch, dass die positive Bewertung eines Analgesieverfahrens durch die Patienten überwiegend von den Möglichkeiten aktiver Einflussnahme auf die Therapie und einer guten Aufklärung abhängig war und weniger von auf der Schmerzskala messbar gesunkenen Schmerzscores ²³. Unter diesem Aspekt könnte es sinnvoll sein, für alle Patienten ein individuell justierbares analgetisches Verfahren mit möglichst geringer Invasivität und kleinem Nebenwirkungspotential bereitzustellen und sie maßgeblich in den Entscheidungsprozess einzubeziehen. Bei einem patientengesteuerten Schmerztherapieverfahren wird dies für die Kranken am deutlichsten spürbar sein,

jedoch gibt erst die Begleitung und Absicherung der Behandlung durch einen regelmäßig visitierenden und jederzeit hinzuziehbaren Akutschmerzdienst dem Patienten das notwendige Vertrauen zur Nutzung der ihm angebotenen Analgetika.

2.2. Schmerztherapie nach Knie-Endoprothesen-Operationen

Die zu erwartenden Schmerzen nach Knie-Endoprothesen-Operationen (Knie-TEP) sind sehr stark ^{11,13}. Zu den für die postoperative Schmerztherapie nach Knie-TEP empfohlenen Verfahren zählen die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCiA) mit einem Opioid, die Epiduralanalgesie (PCEA) sowie N. Femoralis-Blockaden über Katheter oder Doppelkatheterverfahren an N. ischiadicus und N. femoralis (PCRA) ¹³. Zusätzlich steht die intraartikuläre Injektion von Lokalanästhetika und/oder Opioiden zur Verfügung. Diese wird jedoch wegen der Bedenken um mögliche Protheseninfektionen meist einmalig intraoperativ angelegt und nicht als kontinuierliches Verfahren genutzt. Die schmerzstillende Wirksamkeit der intraartikulären Gabe von Lokalanästhetika wurde in mehreren Studien mit einem Evidenzgrad von 1a bzw. 1b gezeigt ^{24,25}. Zwei Metaanalysen (LoE: 1a) ergaben, dass auch Opioide, die zum Ende der Operation ins Kniegelenk injiziert wurden, die Schmerzen gegenüber Placebogabe in den ersten 24 postoperativen Stunden messbar verminderten ²⁶⁻²⁸.

Aufgrund erwartbar hoher Schmerzintensität nach Knie-Endoprothetik sind wegen der überlegenen Schmerzausschaltung entweder Doppelkatheterverfahren an N. femoralis und N. ischiadicus, oder alternativ ein Katheter an N. femoralis allein sinnvoll (GoR: A) ¹³. Als Alternativverfahren kann die Epiduralanalgesie erwogen werden (GoR: A) ¹³. Sollte keines dieser regionalen Schmerztherapieverfahren möglich sein, wird die PCiA zur postoperativen Schmerztherapie empfohlen (GoR: A). Als Nachteil der regionalen Verfahren wird besonders von den Operateuren häufig die mit der sensiblen Blockade der Nerven einhergehende motorische Einschränkung gesehen, die eine sichere Frühmobilisation der operierten Patienten erschweren kann. Die lumbale Epiduralanalgesie erfordert wegen ihres negativen Einflusses auf die Spontanmiktion regelmäßig die Anlage eines Blasendauerkatheters.

Häufige Kontraindikation für die Wahl eines regionalanästhesiologischen Verfahrens stellt im klinischen Alltag die Einwilligungsverweigerung durch den Patienten selbst dar^{29,30}. Nicht wenige Patienten scheuen auch nach sorgfältiger Nutzen- und Risikoaufklärung die Invasivität der regionalanästhesiologischen Verfahren, so dass in diesen Fällen alternativ eine PCiA zur Anwendung kommen sollte (GoR A)¹³.

Dabei beinhaltet auch das Verfahren der PCiA eine gewisse nicht vermeidbare Invasivität, denn es wird dafür ein venöser Gefäßzugang mit entsprechenden Infusionsleitungen benötigt. Daher ist es mit dem dafür typischen Nebenwirkungspotenzial wie beispielsweise paravenösen Katheterfehllagen oder Thrombophlebitiden verbunden.

Im September 2015 wurde von der EMA mit dem Zalviso®-System (SSTS) eine nicht-invasive Alternative zur Therapie starker postoperativer Schmerzen zugelassen und im Jahr 2016 am Markt eingeführt³¹. Ein spezieller Applikator ermöglichte erstmals die dosisbegrenzte patientenkontrollierte Abgabe von Sublingualtabletten mit 15 µg des Opioids Sufentanil. Zulassungsstudien und erste Untersuchungen im perioperativen Setting waren positiv verlaufen³²⁻³⁴.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Problematik bei der Anwendung herkömmlicher Schmerztherapieverfahren nach Knie-Endoprothetik wurde im Sommer 2016 das Zalviso®-System vom Akutschmerzdienst der Anästhesieabteilung am Marien-Krankenhaus Bergisch Gladbach als alternative Behandlungsoption eingeführt. Die Studienlage bezüglich des Einsatzes von SSTS nach Kniegelenkersatz war zu diesem Zeitpunkt noch lückenhaft. Van Veen et al. veröffentlichten im Jahr 2018 eine Studie, die SSTS gegen Oxycodon mit oder ohne Dexamethason als Vergleichstherapie prüfte, Scardino et al. verglichen mit einer kontinuierlichen N. femoralis-Blockade^{35,36}.

Ziel vorliegender Untersuchung ist der wissenschaftliche Vergleich von SSTS mit der in Deutschland perioperativ vielfach genutzten PCiA mit Piritramid.

2.3. Hypothese und Fragestellung

Zum Vergleich der beiden Schmerztherapieverfahren wurde folgende Hypothese formuliert:

Eine patientenkontrollierte Schmerztherapie mit SSTS führt gegenüber einer Piritramid-PCiA bei Patienten nach endoprothetischem Kniegelenkersatz zu keinen signifikant unterschiedlichen Messwerten der Schmerzstärke und keinen wesentlichen Unterschieden im Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen. In Bezug auf Patientenzufriedenheit und Mobilität ist SSTS signifikant besser und somit der Piritramid-PCA überlegen.

Die Bestätigung oder Falsifikation der Hypothese soll anhand folgender Fragestellungen erfolgen:

1. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen SSTS und Piritramid-PCiA in Bezug auf die Werte der gemessenen Schmerzstärke?
2. Sind Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen zwischen SSTS und Piritramid-PCiA unterschiedlich?
3. Sind die Patienten mit den Therapien SSTS und Piritramid-PCiA gleichermaßen zufrieden?
4. Sind die Befunde postoperativer Mobilität unter den Therapien mit SSTS und Piritramid-PCiA gleich?

3. Material und Methoden

3.1. Medikolegale Aspekte der Studiendurchführung

Studienprojekte, die Forschung am Menschen beinhalten, erfordern vor ihrer Durchführung die positive Beurteilung und Zustimmung der zuständigen Ethikkommission.

Bei vorliegender Studie liegt im eigentlichen Sinne kein beratungspflichtiges Forschungsprojekt am Menschen vor. Die Datenerhebung erfolgte aus einer retrospektiven Analyse der Behandlungsunterlagen von Patienten nach endoprothetischem Kniegelenksersatz, die unterschiedliche Formen patientenkontrollierter Schmerztherapie mit für diese Therapien zugelassenen Wirkstoffen erhalten hatten.

Zur Absicherung dieser Einschätzung wurde im Vorfeld der vorliegenden Studie eine entsprechende Anfrage an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln gerichtet. Seitens des Vorsitzenden wurde mitgeteilt, dass weder die sachliche noch formale Notwendigkeit einer Beratung durch die Ethikkommission bestehe und insofern keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie vorlägen.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In vorliegender Studie wurden die Akutschmerztherapieverläufe von 125 Patienten retrospektiv untersucht, die sich vom 01.06.2016 bis zum 31.03.2018 einer Knie-TEP-Operation unterzogen. Durch die festgelegten Standards der postoperativen schmerztherapeutischen ASD-Versorgung am Marien-Krankenhaus Bergisch Gladbach konnte für die Auswertung auf homogen strukturierte Datenerhebungssätze zugegriffen werden.

Sämtliche untersuchten Knie-TEP-Verläufe betrafen Patienten der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie. Alle erhielten ein identisches Operationsverfahren durch denselben orthopädischen Oberarzt. Eine vorgeschaltete Einteilung in

unterschiedliche Behandlungsarme wurde nicht vorgenommen. Die Patienten wurden in üblicher Weise über die zur Verfügung stehenden Verfahren der postoperativen Schmerztherapie informiert und beraten. Danach konnten Sie sich für eine der angebotenen Möglichkeiten entscheiden. Diese waren ausnahmslos in den S₃-Leitlinien mit einem GoR A empfohlen¹³. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten sich gegen ein regionales Katheterverfahren entschieden und alternativ eine PCA gewählt, für die wie oben beschrieben ebenfalls ein GoR A gilt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter über 18 Jahren • Endoprothetischer Kniegelenkersatz • Rechtswirksame Aufklärung und Einwilligung spätestens 1 Tag vor OP • ASA-Klassifizierung 1-3 • BMI ≤ 40 • Physiologische Leber- und Nierenfunktion • Schmerzintensität von NRS ≤ 5 zum Start des PCA-Verfahrens 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlendes Vorliegen der Einschlusskriterien • ASA-Klassen 4 oder 5 • Ablehnung durch den Patienten • BMI < 17 oder > 40 • Sprachbarriere, die eine Aufklärung unmöglich macht • Handycaps oder Erkrankungen die das Bedienen einer PCA-Pumpe nicht möglich/unsicher erscheinen lassen • Nieren- und/ oder Leberinsuffizienz • Regelmäßiger Opioid-Gebrauch bis zur Operation • Allergische Reaktionen, die in Kausalzusammenhang mit den eingesetzten Medikamenten zu sehen sind • Vorbestehende Suchterkrankung • Opioid-Non-Responder • Schwangerschaft/Stillzeit

Tabelle 1: Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien

Abbruchkriterien (Auswertung)
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation einer Sufentanil- oder Piritramidallergie • Ablehnung der Auswertung durch den Patienten • Atempausen/Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % • Kreislaufregulationsstörung

Tabelle 2: Abbruchkriterien

3.3. Patienteneinverständnis

Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um Forschungsdaten am Menschen handelt, wurden die betreffenden Patienten vor der Datenerhebung angeschrieben und um ihr schriftliches Einverständnis zur Einbeziehung ihrer Behandlungsdaten in die Studie gebeten. Von 138 angeschriebenen Patienten mit vollständigen Datensätzen in den Akten gaben 125 ihr Einverständnis, 2 lehnten ab und 11 antworteten auch trotz einer 2. Anfrage nicht.

3.4. Präoperative Visite und Anästhesierisiko

Alle Patienten wurden bis zum Tag vor deren geplanter Knie-Endoprothesen-Implantation von einem ärztlichen Mitarbeiter der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin aufgesucht. In der Zusammenschau von medizinischer Vorgeschichte, Begleiterkrankungen, Labor- und klinischen Untersuchungsbefunden fand eine Beratung zu den individuell bestgeeigneten Narkose- und Schmerztherieverfahren statt. In diesem Rahmen gaben die Patienten ihr Einverständnis sowohl zur PCiA, als auch zur SSTS-Behandlung nach Verfügbarkeit. Auf Basis aller erhobenen Befunde nahm der aufklärende Anästhesist eine Risikoeinstufung nach den Kriterien der "American Society of Anesthesiologists" (ASA) (Tab.3) ³⁷ vor und markierte diese auf der Vorderseite des Anästhesieprotokolls. Hierbei galt:

ASA 1	gesunder Patient ohne Vorerkrankungen
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung ohne Leistungsminderung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung mit Lebensbedrohung
ASA 5	moribunder Patient ohne Überlebenserwartung
ASA 6	hirntoter Patient

Tabelle 3: ASA-Klassifikation

3.5. Narkose

Die Einleitung der Narkose erfolgte nach Abteilungsstandard unter kontinuierlichem EKG-Monitoring, Sauerstoffsättigungsmessung (S_pO_2) mit Plethysmographie und nichtinvasiver Messung des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks im 5-minütigen Intervall. Die Gewichts- und altersadaptierten Dosen zur Einleitung der Anästhesie lagen für Propofol zwischen 2 und 3 mg/kg Körpergewicht, für Fentanyl zwischen 0,15 und 0,2 mg intravenös. Nachdem das Toleranzstadium mit Atemstillstand erreicht war, wurden die Patienten überbrückend mit einer Gesichtsmaske beatmet und anschließend eine Larynxmaske oder ein Endotrachealtubus platziert. Wenn eine endotracheale Intubation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten zuvor das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans (Cis-) Atracurium, um die Prozedur so atraumatisch wie möglich durchführen zu können. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte intraoperativ entweder mit einem Opioid und Narkosegas (Sevofluran oder Desfluran) oder durch eine TIVA mit einem Opioid und kontinuierlicher Propofolgabe via Perfusor.

Postoperativ wurden die Patienten extubiert, spontan atmend und schmerzfrei zum Aufwachraum transportiert. Das bereits skizzierte Kreislauf- und Atmungsmonitoring wurde bis zur Verlegung auf die Intensiv- oder Allgemeinstation aufrechterhalten.

3.6. Postoperative Analgesie und Schmerzmonitoring

Messung und Dokumentation der individuellen Schmerzstärke erfolgten bei den Patienten im Aufwachraum mit Hilfe der gleichen Numerischen Rating-Skala, die in der Folge auch vom anästhesiologischen Schmerzdienst auf den Stationen genutzt wurde. Erreichten die Patienten ein Vigilanzniveau, das eine Befragung und ein Erklären des Verfahrens ermöglichte, wurde nach apparativer Verfügbarkeit und Indikation durch den zuständigen Facharzt für Anästhesiologie eines der beiden zuvor konsentierten PCA-Verfahren begonnen. Die Patienten erhielten entweder:

1. SSTS, 15 µg Sufentanil je Tablette sublingual, Refraktärzeit des Applikators 20 Minuten, maximal 3 Tabletten (45µg) pro Stunde über bis zu 72 h, nach 72 h vom Hersteller programmierte Inaktivierung des Applikators

oder

2. PCiA, Bolusdosis 1 mg Piritramid intravenös, Refraktärzeit der Spritzenpumpe 5 Minuten, 12 Bolusgaben (12 mg) pro Stunde möglich, Therapieende nach 72 Stunden durch Schmerzdienst.

Das jeweilige Verfahren wurde erst begonnen, wenn die Patienten einen Ruheschmerz mit einem NRS-Skalenwert ≤ 5 angaben. Höhere Werte wurden unter fortgesetztem Monitoring in minimal 5-minütlichem Abstand mit Piritramid-Einzeldosen von 2 mg intravenös behandelt, bis der Ruheschmerz auf einen Skalenwert von NRS ≤ 5 gesunken war.

Vom AWR wurden die Patienten auf eine Pflegestation verlegt. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Patienten vom Schmerzdienst betreut. Die täglichen Visiten des Schmerzdienstes erfolgten vormittags zwischen 10:00 Uhr und 12:00 Uhr durch den PSE gemeinsam mit dem für die postoperative Schmerztherapie an diesem Tag zuständigen Arzt, nachmittags zwischen 16:00 Uhr und 18:00 Uhr durch den PSE, abends zwischen 20:00 Uhr und 21:00 Uhr durch den PSE und in der Zeit zwischen 21:00 Uhr und 10:00 Uhr vormittags nach Bedarf durch den Arzt. Waren Visiten außerhalb der geplanten Zeitfenster notwendig, wurden diese entweder durch den PSE oder den Arzt zusätzlich durchgeführt. So war durchgehend sichergestellt, dass

die Patienten mindestens dreimal pro Tag visitiert wurden und die postoperative Schmerztherapie gemäß OPS 8-919 (siehe Kap. 3.10.) durchgeführt wurde. Dieser Standard bildete die Basis für die retrospektive Datenerhebung zu verlässlich festgelegten Visitenzeiten.

Alle Patienten erhielten auf der orthopädisch-unfallchirurgischen Allgemeinstation neben der PCA eine Basisanalgesie mit 3 x 500 mg Ibuprofen peroral, beginnend um 20:00 Uhr am Abend des OP-Tages. An den postoperativen Tagen 1 – 3 erfolgte die Ibuprofen-Gabe um 8:00 Uhr, 14:00 Uhr und 20:00 Uhr.

Der in der orthopädisch-unfallchirurgischen Abteilung festgelegte Standard zur postoperativen Schmerztherapie nach elektivem endoprothetischem Kniegelenksersatz wurde, wie bei allen vom Schmerzdienst mit einem PCA-Verfahren versorgten Patienten üblich, für die Dauer der PCA-Therapie und Versorgung durch den Schmerzdienst ausgesetzt. Die Dokumentation aller neben der PCA verabreichten Medikamente fand in der jeweiligen Patientenkurve (Optiplan®) statt.

3.7. Schmerzmessung (Algesimetrie)

Zur individuellen Verordnung und Anpassung moderner Schmerztherapieverfahren ist der Einsatz validierter und standardisierter Messmethoden für die Intensität von Schmerzen unabdingbar. Die im klinischen Setting durchgeführten Verfahren zur Algesimetrie unterscheiden sich dabei deutlich von den nahezu ausschließlich experimentell genutzten Verfahren einer objektiven Schmerzmessung^{38,39}. Die subjektive Algesimetrie basiert auf der Einschätzung des empfundenen Schmerzes durch die Patienten und nutzt im perioperativen Bereich üblicherweise die unten näher beschriebenen validierten Skalensysteme. In der Therapie chronischer Schmerzen sind zusätzlich validierte Fragebögen üblich, die sich einer Schmerzcharakterisierung durch adjektivische Beschreibung bedienen. Ein Beispiel dafür ist der McGill-Pain-Questionnaire (MPQ)⁴⁰.

In der perioperativen Schmerzbehandlung führt die regelmäßige Kontrolle und Dokumentation der empfundenen Schmerzstärke zu einer signifikant besseren Schmerzlinderung bei gleichzeitiger Abnahme unerwünschter Nebenwirkungen. Sie verbessert damit die Effizienz der Therapie ⁴¹. Zur Erhebung werden Verfahren benötigt, die leicht verständlich, wiederholbar, in der Klinik überall verfügbar und somit praktikabel sind. Zu den 3 Verfahren mit der weitesten Verbreitung in Deutschland gehören die patientenseitige Beschreibung der jeweiligen Schmerzintensität durch Zahlenwerte (NRS), graphische Skalen (VAS) oder verbale Einordnung anhand vorgegebener Umschreibungen (VRS).

3.7.1. Numerische Ratingskala NRS

Zur Anwendung der NRS verbinden die Patienten ihre subjektiv empfundene Schmerzintensität mit einem Zahlenwert. Die NRS hat 11 ganzzahlige Stufen zwischen 0 und 10. Der Wert 0 bedeutet vollkommene Schmerzfreiheit, 10 meint Schmerzen maximal vorstellbarer Ausprägung. Für die subjektive Einschätzung muss der Patient bewusstseinsklar sein und die Bedeutung von Zahlenwerten erfassen können.

Die NRS liefert im Vergleich die zuverlässigsten Einordnungen subjektiver Schmerzerfassung. Sie besitzt eine niedrige Fehlerquote, findet sehr gute Akzeptanz bei den Patienten, ist einfach zu handhaben und vergleichsweise hoch sensitiv ⁴²⁻⁴⁴. Für die Schmerzmessung zum Zweck der Therapiesteuerung in der Akutschmerztherapie wird deshalb die Anwendung der NRS empfohlen ¹³.

3.7.2. Visuelle Analogskala VAS

Visuelle Analogskalen wurden zur Messung subjektiver Einstellungen entwickelt und validiert. Häufig kommen sie in der Schmerzforschung und Schmerztherapie zum Einsatz. Dort haben sie in den meisten Fällen eine Linie, deren Enden mit Begriffen für fehlende und maximal vorstellbare Schmerzen versehen sind und fakultativ Begriffe für dazwischen liegende Schmerzzustände enthalten können. Die Patienten werden gebeten, die Intensität ihrer Schmerzen durch Markieren einer Position auf dieser

Strecke einzuschätzen. Die Lage der Markierung kann dann in einen numerischen Wert umgewandelt und protokolliert werden.

3.7.3. Verbale Ratingskala VRS

Zur Beschreibung der Schmerzintensität ermöglichen verbale Ratingskalen den Patienten, vorgegebene Schmerzbeschreibungen zu nutzen. In der Klinik gebräuchlich ist beispielsweise eine 6-stufige Form mit folgenden oder ähnlichen Schmerzcharakterisierungen:

0 = nicht vorhanden

1 = leicht

2 = mäßig

3 = stark

4 = sehr stark

5 = unerträglich

3.8. Opioidanalgetika

Die in der postoperativen Schmerztherapie angewandten Opioidanalgetika werden in schwach und stark wirksame unterteilt. Beispiele für sogenannte schwach wirksame Opioide sind Tilidin oder Tramadol, zu den stark wirksamen gehören Morphin, Piritramid, Buprenorphin oder Fentanyl und Sufentanil.

Zur Quantifizierung der unterschiedlichen analgetischen Wirksamkeit der Substanzen und damit zur Identifikation vergleichbar effektiver Wirkstoffdosen werden die verschiedenen Opioidanalgetika ins Verhältnis zu Morphin als Standardsubstanz gesetzt. Vereinbarungsgemäß wird Morphin mit dem Referenzwert „1“ bewertet⁴⁵.

Grundsätzlich können auch sogenannte „schwache“ Opioide in Abhängigkeit vom behandelten Schmerzniveau stark wirksam sein und insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation zu Problemen führen. Bei ihrer Verordnung müssen deshalb ebenfalls maximale Tagesdosen und pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften zur Vermeidung kumulativer Effekte berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für die relativ kurz wirksamen unretardierten Arzneiformen.

Eine klinisch wichtige, gegebenenfalls vorteilhafte Eigenschaft starker Opioide ist das Fehlen einer dosisbegrenzten maximalen Wirksamkeit. In der frühen postoperativen Anwendung ist die Beachtung der vom jeweiligen Applikationsweg abhängigen Pharmakokinetik (Wirkeintritt, Wirkdauer) von besonderer Bedeutung, da in diesem Zeitraum vornehmlich nicht-retardierte Formulierungen genutzt werden.

Häufige Nebenwirkungen von Opioidanalgetika sind Nausea, Vomitus, Obstipation und Müdigkeit unterschiedlicher Ausprägung. Seltener, aber potentiell lebensgefährlich ist die opioidbedingte Atemdepression. Auch Desorientiertheit, Halluzinationen, Mundtrockenheit, Schwitzen, Pruritus und Harnverhalt sind seltenere, aber ebenfalls typische Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe ⁴⁵.

Piritramid

Piritramid wurde im Jahr 1960 von der belgischen Firma Janssen entwickelt und als Fertigarzneimittel zur Marktreife geführt. In Deutschland ist die Substanz unter ihrem ursprünglichen Namen Dipidolor[®] sowie als Generikum erhältlich. Piritramid kann subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Indiziert ist es laut Herstellerinformation zur Behandlung „starker und stärkster Schmerzen“ ⁴⁶. Im Vergleich zu Morphin ist die stoffmengenbezogene analgetische Wirksamkeit der Substanz um etwa 25 % geringer ⁴⁵. In den operativen Abteilungen deutscher Kliniken zählt Piritramid zu den meistverwendeten Opioidanalgetika ⁴⁷. Zur Schmerzbehandlung erwachsener Patienten empfiehlt der Hersteller die Gabe von 15 – 30 mg subkutan oder intramuskulär, intravenös wird die Verabreichung von 7,5 – 22,5 mg als Kurzinfusion oder langsame Injektion angeraten ⁴⁸. Das

Nebenwirkungsspektrum des Piritramids entspricht grundsätzlich dem anderer Opioiden⁴⁸.

Am Abbau von Piritramid ist Cytochrom P450 3A4 maßgeblich beteiligt. Die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen wie beispielsweise Ketoconazol oder Ritonavir führt zu einer Hemmung dieses Isoenzym mit der Folge erhöhter Plasmaspiegel von Piritramid und möglicher Überdosierungserscheinungen. Schon seit seiner Zulassung wurde der Substanz als reinem μ -Rezeptor-Agonisten ein im Vergleich zu Morphin geringeres Nebenwirkungspotential bezüglich Atemdepression, Übelkeit und Obstipation zugeschrieben⁴⁹. In Deutschland wird deshalb, im Unterschied zu den meisten anglo-amerikanischen Ländern unmittelbar postoperativ vornehmlich Piritramid zur intravenösen Schmerztherapie eingesetzt⁴⁷.

Die weiteren Anwendungsgebiete von Piritramid sind wegen der vielfältigen Erfahrungen mit dem Medikament in deutschen Krankenhäusern ebenfalls breit gestreut. Piritramid wird intraoperativ zur präemptiven Analgesie, postoperativ als Einzel- oder Bedarfsanordnung sowie zur patientenkontrollierten Schmerztherapie (PCiA) angewandt. Die Anwendung bei opioidsensiblen chronischen Schmerzen ist seltenen Ausnahmefällen vorbehalten, da keine retardierte Wirkstoffformulierung verfügbar ist.

Sufentanil

Sufentanil ist ein reiner μ -Opioidrezeptor-Agonist⁵⁰. Beim Menschen hat Sufentanil eine analgetische Potenz, die ca. 7-10 mal größer als die von Fentanyl und etwa 500-1000 mal größer als die von Morphin ist^{33,50}.

Sufentanil hat einen Wirkungseintritt, der ähnlich dem des Fentanyl, aber schneller als der von Hydromorphon und insbesondere von Morphin ist. Dementsprechend beträgt seine Plasma-ZNS-Äquilibrationshalbwertszeit ($t_{1/2K_{e0}}$) 6,2 min. im Vergleich zu 6,6 min. beim Fentanyl. Für Oxycodon werden 11 min. angegeben, für Hydromorphon 46 min. und für Morphin 168 min.=2,8 h^{51,52}.

Da der primäre Wirkort der Opioide nicht im Plasma, sondern im ZNS liegt, spielt die Zeit, in der das jeweilige Opioid die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, eine entscheidende Rolle. Je lipophiler ein Molekül ist, desto leichter kann eine Penetration der Blut-Hirn-Schranke stattfinden^{53,54}. Dadurch, dass Sufentanil eine Lipophilie besitzt, die etwa um den Faktor 1500 höher als beim Morphin liegt, ist seine $t_{1/2K_{e0}}$ besonders kurz. Klinisch bedeutet dies, dass die Anschlagzeit bis zum Wirkeintritt dieses Opioids besonders kurz ist^{32,33,50,55}.

Folgende Besonderheiten unterscheiden Sufentanil von anderen Opioiden:

1. Sufentanil bildet keine aktiven Metaboliten. Das unterscheidet seine Pharmakokinetik wesentlich von der des Morphins, dessen aktiver Hauptmetabolit das Morphin-6-Glucuronid M6G ist. Auch Hydromorphon besitzt mit Hydromorphon-6-Glucuronid H6G einen langwirksamen aktiven Metaboliten. Bei diesen Vergleichssubstanzen ist die potentielle Gefahr für eine Kumulation bei niereninsuffizienten oder älteren Patienten deutlich größer als beim Sufentanil⁵⁶.

2. Sufentanil hat einen der höchsten therapeutischen Indices von allen kommerziell erhältlichen Opioiden. Die therapeutische Breite eines Wirkstoffs gibt das Verhältnis von tödlicher Dosierung (LD) zu wirksamer Dosierung (ED) an. Die therapeutische Breite wird im Tierversuch ermittelt. In diesem Kontext gilt es zu beachten, dass Daten aus Tierversuchen nicht 1:1 auf den Menschen übertragbar sind.

Je größer der Wert des Quotienten LD_{50}/ED_{50} ist, desto sicherer ist ein Arzneimittel in seiner Anwendung. Der therapeutische Index liegt für Sufentanil bei 26.716⁵⁶. Dies bedeutet, dass die Dosis bei der die Hälfte der Individuen sterben, ca. 27.000 mal höher liegt als die Dosis, bei der 50 % der Individuen eine effektive Wirkstoffmenge erhalten. Dieser Index liegt bei anderen Opioiden z.B. für Piritramid bei 11, für Morphin bei 71, für Hydromorphon bei 232, für Fentanyl bei 272 und für Oxycodon bei 309⁵⁶⁻⁵⁸.

Intravenöse (100 % Bioverfügbarkeit), bukkale (78 % Bioverfügbarkeit) und sublinguale (59 % Bioverfügbarkeit) Gabe von Sufentanil zeigen alle eine gute

Bioverfügbarkeit, während diese bei oral - enteraler (9 % Bioverfügbarkeit) Administration deutlich reduziert ist ^{31,59}. Die intravenöse Verabreichung resultiert in starker Undulation der Plasmakonzentrationen, da der Anstieg des Plasmaspiegels unmittelbar auf die Gabe erfolgt, die Plasma-HWZ aber sehr kurz ist. Verglichen mit der intravenösen (mittlere C_{max} 445,1 pg/ml) Gabe vermeidet die sublinguale Applikation (mittlere C_{max} 40,6 pg/ml) von Sufentanil die Ausbildung ähnlich hoher Plasmaspiegel ⁵⁹. Die orale Gabe führt zu einer deutlich längeren Plasma-HWZ als die intravenöse Gabe bei einer langsameren Plasma-Aufnahme ⁵⁹. Dies resultiert in stabileren Plasmakonzentrationen mit geringeren Schwankungen, allerdings ebenso in einem verzögerten Wirkeintritt ⁵⁹. Die sublinguale Applikation bietet eine schnellere Resorption ins Plasma als die oral-enterale Gabe und damit einen potenziell schnelleren Wirkeintritt.

Die Plasma-HWZ ist bei der sublingualen Gabe (ca. 150 min) im Vergleich zur intravenösen (ca. 6 min) um den Faktor 25 länger. Daraus leitet sich ab, dass die Wirkdauer verglichen mit der der i.v.-Gabe ebenso verlängert ist und damit dem Zweck der patientengesteuerten Gabe im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie mäßig starker bis starker Schmerzen angemessener ist. Die kontextsensitive Halbwertszeit (Zeit von c_{max} bis 50 % von c_{max}) von sublingualem Sufentanil verlängert sich auch nach Mehrfachgaben nicht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach Mehrfachgabe entsprechen der vom Zalviso[®]-Hersteller gewählte lock-out Zeit von 20 min, da der Wert für t_{max} nach Mehrfachgabe von 0,8 h auf 0,3 h sinkt ⁵⁹.

Äquipotente Dosierung von Piritramid und Sufentanil

Die Einschätzung der relativen Wirkstärke von Opioiden erfolgt vereinbarungsgemäß auf Basis der „Ursubstanz“ Morphin ⁶⁰. Dabei erhält Morphin den Referenzwert „1“. Bei der Berechnung äquipotenter Opioiddosen ist einzubeziehen, dass die Äquivalenzdosen in der Fachliteratur mitunter variieren, vom gewählten Applikationsweg abhängen, nicht in allen Dosisbereichen linear verlaufen und auch interindividuell verschieden sein können ^{55,61}. Alle Zahlenangaben dazu sollten

deshalb nicht als pharmakologische Konstanten, sondern als Orientierungswerte betrachtet werden.

Für die Aussagen der Diskussion zu den Opioidverbräuchen dieser Untersuchung bilden die folgenden in der Literatur häufig genannten Äquivalenzdosen die Grundlage (Tab. 4).

Wirkstoff/Applikationsweg	Analgetische Potenz verglichen mit	
	Morphin p.o.	Morphin i.v.
Piritramid i.v.	2,1	0,7
Sufentanil i.v.	750	250
Sufentanil s.l. (~59% Bioverfügbarkeit) ^{31,59}	443	148
Sufentanil s.l. wiederholte Gabe (~37% Bioverfügbarkeit) ^{31,32}	278	93
Sufentanil p.o. (~9% Bioverfügbarkeit) ^{31,32}	68	23

Tabelle 4: Relative analgetische Potenz der Studienopioide

3.9. Patientengesteuerte Schmerztherapie

3.9.1. Entwicklung patientengesteuerter Analgesieverfahren

Noch vor 40 Jahren war in den meisten deutschen Krankenhäusern die intragluteale Gabe eines Opioidanalgetikums Standard in der Therapie starker Schmerzen und somit auch ein Mittel der Wahl für die postoperative Schmerztherapie ⁶².

Wie zuvor dargestellt, sind das Empfinden und die Verarbeitung von Schmerzen so unterschiedlich wie die Patienten selbst und die Behandlungssituationen, in denen diese sich befinden ⁶³. Ausschließlich der vom Schmerz Betroffene kann erspüren und

die Entscheidung treffen, ob und wann er eine Schmerzmittelgabe bekommen möchte. Im klinischen Alltag sind allerdings die organisatorischen Abläufe, abgesehen von Notfällen, in der Regel nicht unmittelbar, sondern erst mit einer zeitlichen Latenz auf die individuellen Bedürfnisse eines Patienten anzupassen. Insgesamt kann die prozessuale Zeit bis zum Eintritt einer adäquaten Schmerzlinderung bis zu 60 Minuten in Anspruch nehmen ⁶⁴.

Eine patientengesteuerte Schmerztherapie muss jederzeit unmittelbar verfügbar sein und kann eingesetzt werden, sobald der Patient den Wunsch nach einer Schmerzlinderung verspürt. Zum Zeitpunkt, an dem der Wirkspiegel des Analgetikums gerade den therapeutischen Bereich unterschreitet und in einen subtherapeutischen Bereich sinkt, hat der Patient die Möglichkeit, durch Aktivieren des PCA-Systems ohne organisationsbedingten Zeitverzug eine Therapie seiner Schmerzen durchzuführen.

Die optimale PCA sollte sich durch eine kurze Anschlagzeit des Wirkungseintritts auszeichnen. Dazu gehört, dass die pharmakologischen Eigenschaften des verwendeten Medikaments und dessen Applikationsweg die schnelle Aufnahme und einen ungehinderten Transport zum Wirkort sicherstellen. Bezüglich der Patientensicherheit sind PCA-Methoden idealerweise mit einer großen therapeutischen Breite und einem geringen Gefahrenpotential im Hinblick auf Atem- und/oder Kreislaufdepression, Nausea oder Sedierung behaftet. Überdosierungen werden zuverlässig verhindert und Fehlapplikationen unmöglich gemacht. Das dazu verwendete Medikament sollte deshalb eine große therapeutische Breite/Index aufweisen.

Mit Blick auf Patientenkomfort und -zufriedenheit ist eine möglichst geringe Invasivität der Methode wünschenswert. Medikamentenleitungen, Infusionen und Kabel behindern die Selbst- und Fremdmobilisation der Operierten und sollten vermieden werden oder leicht und verwechslungssicher konnektierbar und diskonnektierbar sein. Betriebswirtschaftliche Erwägungen erfordern möglichst geringe Sach- und Prozesskosten und darin beinhaltet auch einen geringeren Aufwand für Einweisung und Arbeitsschritte des einbezogenen Pflegepersonals .

Der Durchbruch und die in der Folge breite Akzeptanz der PCA als „Golden Standard“ der perioperativen Therapie starker Schmerzen gelang ab den 1980er Jahren im deutschsprachigen Raum nicht zuletzt durch die Arbeiten von Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Klaus A. Lehmann⁶⁵⁻⁶⁸. Seither unternahmen zahlreiche Studien den Versuch, die Überlegenheit der (i.v.-) PCA gegenüber der klassischen, vom Pflegepersonal gesteuerten Opioidtherapie nachzuweisen. Die Mehrheit der Übersichtsarbeiten stellt neben etwas niedrigeren Schmerzniveaus bei den PCA-Patienten vor allem die signifikant höhere Patientenzufriedenheit heraus⁶⁹⁻⁷¹.

Bei den heutzutage zur Verfügung stehenden PCA-Verfahren werden sowohl invasive als auch nichtinvasive Applikationswege genutzt. Bei pumpengestützten Verfahren, aber auch bei transdermaler, nasaler oder sublingualer Wirkstoffgabe ist die Höhe der anzufordernden Einzeldosis für die Patienten in der Regel nicht modifizierbar, sondern wird vom behandelnden Arzt individuell vorgegeben. Wurde die Gabe eines Medikamentenbolus ausgelöst, bleibt jedes PCA-System danach eine bestimmte Zeit lang refraktär, um repetitive Bolusanforderungen vor dem spürbaren Wirkungseintritt der vorangegangenen Gabe zu vermeiden. Im klinischen Alltag orientieren sich die üblichen Sperrzeiten vornehmlich an den Plasmahalbwertszeiten der verwendeten Pharmaka. Zusätzlich sind patientenindividuelle Faktoren wie beispielsweise eine herabgesetzte Metabolisierung von Wirkstoffen durch Organinsuffizienzen oder eine Co-Medikation, die eine Erhöhung des freien Plasmaspiegels eines Analgetikums erwarten ließen, zu berücksichtigen. Üblicherweise wird für eine Piritramid-PCiA die Refraktärzeit der Pumpe auf einen Wert zwischen 5 und 10 Minuten eingestellt. Ergänzend zur Sperrzeit zwischen den Bolusapplikationen ist bei den meisten programmierbaren Systemen noch eine nicht zu überschreitende Gesamtdosis einstellbar.

3.9.2. Schmerzpumpen zur PCA

Im Jahr 1976 kam mit dem „Cardiff Palliator“⁶² die erste industriell gefertigte und frei im medizinischen Handel verfügbare PCA-Pumpe auf den Markt. Bei dieser automatisierten Medikamentenpumpe konnte ein bestimmtes Abgabevolumen und dessen Injektionsgeschwindigkeit festgelegt werden. Zum Schutz vor

Überdosierungen war schon bei diesem Gerät eine Refraktärzeit nach der Medikamentengabe programmierbar. Um eine Injektion anzufordern, mussten die Patienten in der Lage sein, 2-mal in einem Intervall von 2 Sek. den Anforderungsknopf der Apparatur zu drücken. Diese Bedienphilosophie sollte als zusätzliches Sicherheitsmerkmal verhindern, dass bereits bewusstseinsgetrübte Patienten das zentral wirksame Schmerzmittel anfordern konnten.

Als weiteres beispielhaftes Gerät aus der Anfangszeit der PCA wurde 1981 der von der Arbeitsgruppe um CJ Hull entwickelte sogenannte „*On Demand Analgesia Computer*“ (ODAC) vorgestellt ^{72,73}. Das System wurde für die patientenkontrollierte Gabe von Fentanyl in den ersten 12 Stunden nach chirurgischen Eingriffen konzipiert und war in der Lage, in verschiedenen Sprachen gesprochene Anweisungen an die Patienten zu geben. Die Entwickler hofften, dadurch die bis dahin aufwändige Einweisung der Patienten in derartige Systeme zu vereinfachen. ODAC bot neben einer programmierbaren Höchstgrenze auch ein Monitoring der Atemfrequenz. Bei deren signifikantem Abfall wurden weitere Bolusgaben von Fentanyl verhindert ^{74 65}.

Inzwischen existiert ein breites Spektrum unterschiedlicher Pumpentypen für die patientenkontrollierte Akutschmerztherapie. In vorliegender Arbeit wurde die IVAC[®] PCAM[®] Spritzenpumpe der Firma BD (*Franklin Lakes, NJ, 07417, U.S.*) für die Piritramid-PCiA benutzt (Abb.1).



Abbildung 1: IVAC® PCAM® Spritzenpumpe

(eigenes Foto)

Bezüglich der Handhabung von PCA-Pumpen im klinischen Alltag sind einfache Bedienbarkeit und die leichte Verständlichkeit der Programmierschritte wichtige Voraussetzungen für deren sicheren und routinierten Einsatz.

3.9.3. Invasive PCA Verfahren

Intravenöse PCA (PCiA)

Zur notwendigen technischen Ausrüstung für die PCiA gehören primär eine programmierbare Spritzenpumpe und Einmalmaterialien mit kompatibler Kunststoffspritze, Leitungssystem und Venenverweilkanüle. Das Offenhalten des peripher-venösen Zugangs wird mittels durchflussregulierter kontinuierlicher Schwerkraftinfusion von mindestens 20 ml/h einer Vollelektrolytlösung sichergestellt. Ein Rückschlagventil verhindert das bei einem Verschluss des Venenzugangs im Falle einer Medikamentenanforderung mögliche Aufsteigen des Analgetikums in die Schwerkraftinfusion. Dies könnte bei einem späteren Wiedereröffnen des Zugangs zur unkontrollierten Zufuhr einer potenziell gefährlich hohen Wirkstoffdosis führen.

In einer Kunststoffspritze wird durch Verdünnen des Opioidanalgetikums mit einer kompatiblen Infusionslösung die für die Anwendung gewünschte Wirkstoffkonzentration hergestellt und über eine Perfusorleitung (z.B. mit einem 3-

Wege-Hahn) an die Infusionsleitung der Schwerkraftinfusion angeschlossen. Die Programmierung der Spritzenpumpe erfordert regelmäßig die Eingabe der in der Spritze befindlichen Wirkstoffkonzentration, die gewünschte Wirkstoffmenge des vom Patienten anzufordernden Schmerzmittelbolus, das Sperrintervall und Obergrenzen für die kumulativ applizierten Dosen nach 1 und 3 Stunden. Nach der Programmierung wird die Pumpe gegen absichtliche oder akzidentelle Veränderungen des Programms gesichert, entweder durch ein mechanisches, oder ein Codeschloss.

Der Patient erhält über eine kabelgebundene Fernbedienung die Möglichkeit, auf Knopfdruck einen Bolus anzufordern (Abb. 2).



Abbildung 2: Fernbedienung PCA-Pumpe mit Bolus-Knopf

[aus: Zalviso – auf einen Blick, Fa. Grünenthal GmbH, Stolberg, 2015_ZVO_530]

Dabei registriert die Pumpensoftware jeden Anforderungsversuch des Patienten, unabhängig davon, ob dieser zu einer Medikamentenabgabe führte. Häufige Anforderungen innerhalb der Sperrzeiten können für das APS-Team Hinweise auf eine unzureichende Wirksamkeit der Schmerztherapie z. B. durch eine zu niedrige Bolusdosis, oder eine zu lange Sperrzeit sein.

Störungen der Pumpenfunktion, Verstopfungen des Leitungssystems oder zu geringer Inhalt der Wirkstoffspritze führen zu einem Programmstopp und zu einem akustischen Alarm.

Weitere klinisch etablierte invasive PCA-Verfahren sind:

- Patientenkontrollierte Epiduralanalgesie (PCEA)
- Patientenkontrollierte Periphere Regionalanalgesie (PCRA)

3.9.4. Non-invasive PCA-Verfahren

Diese Verfahren ermöglichen eine patientenkontrollierte Schmerztherapie, ohne für die Wirkstoffgabe auf das Einbringen von Fremdkörpern wie Venenverweilkanülen oder Kathetern durch die intakte Hautbarriere angewiesen zu sein ⁷⁵. Damit wird das Risiko unangenehmer und potentiell gefährlicher Infektionen von der Thrombophlebitis bis hin zum Epiduralabszess vermieden. Nadelstichverletzungen beim medizinischen Personal gehören zu den häufigsten Arbeitsunfällen im Gesundheitswesen und können bei Anwendung non-invasiver PCA-Verfahren ebenfalls vermieden werden ⁷⁶.

Es bestehen zahlreiche verschiedene Möglichkeiten der Schmerzmittelaufnahme über Haut und Schleimhäute. Diejenigen Methoden, bei denen technische Systeme zur patientenkontrollierten exakten Wirkstoffgabe und der Sicherheit eines programmierten Sperrintervalls zur Marktreife gebracht wurden und deren Anwendung im perioperativen Setting möglich und sinnvoll sind, sollen im Folgenden vorgestellt werden:

Sublinguale PCA

Eine weitere nichtinvasive PCA-Form stellt das in Deutschland von der Firma Grünenthal unter der Bezeichnung Zalviso[®] vertriebene **Sublinguale Sufentanil Tabletten System (SSTS)** dar. Kleine Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 3 mm enthalten je 15 Mikrogramm des Wirkstoffs Sufentanil ⁷⁷ (Abb.3).



Abbildung 3: Sublingualtablette

[aus: Zalviso – auf einen Blick, Fa. Grünenthal GmbH, Stolberg, 2015_ZVO_530]

Diese Sublingualtabletten können aus einem Abgabegerät mit integrierter Steuereinheit vom Patienten selbst appliziert werden.

Zur Entriegelung des Applikators wird den Patienten ein Daumenpflaster aufgeklebt, das einen sogenannten *Radio Frequency Identification Chip* (RFID – Chip) trägt (Abb.4). Dadurch werden die Patienten für das Applikatorsystem eindeutig identifizierbar und befähigt, die Gabe einer Wirkstofftablette auszulösen. Nach der Freigabe einer Sublingualtablette folgt eine Refraktärzeit von 20 Minuten, während der keine weitere Anforderung beantwortet wird. Das System ist für eine Anwendung über höchstens 72 Stunden konfiguriert; danach schaltet es sich automatisch ab. Das Zalviso®-System ist ausschließlich für die Behandlung mäßig bis sehr starker postoperativer Schmerzen im Krankenhaus zugelassen.



Abbildung 4: Applikator und Daumenpflaster mit RFID-Chip

[aus: Zalviso – auf einen Blick, Fa. Grüenthal GmbH, Stolberg, 2015_ZVO_530]

Zusätzliche klinisch etablierte non-invasive PCA-Verfahren sind:

- Intranasale PCA
- Iontophoretisches **P**atienten-**A**ktiviertes **T**ransdermales **S**ystem (IPATS)

3.10. OPS Akutschmerztherapie

Die Akutschmerztherapie inklusive der postoperativen Schmerztherapie kann im Krankenhaus gemäß der OPS 8-919 „komplexe Akutschmerzbehandlung“ durchgeführt werden ⁷⁸. Dabei sind folgende Definitionen und Voraussetzungen zu beachten: *OPS 8-919 umfasst die Einleitung, Durchführung und Überwachung einer speziellen Schmerztherapie oder Symptomkontrolle bei Patienten mit schweren akuten Schmerzzuständen (z.B. nach Operationen, Unfällen oder schweren, exazerbierten Tumorschmerzen) mit einem der unter 8-910 (Anm.: Epidurale Injektion*

und Infusion zur Schmerztherapie) bis 8-911 (Anm.: Subarachnoidale Injektion und Infusion zur Schmerztherapie) genannten Verfahren, mit kontinuierlichen Regionalanästhesieverfahren (z.B. Plexuskatheter) oder parenteraler oder sublingualer patientenkontrollierter Analgesie (PCA) durch spezielle Einrichtungen (z.B. Akutschmerzdienst) mit mindestens zweimaliger Visite pro Tag. Die Anwendung dieses Kodes erfordert die Dokumentation von mindestens drei Aspekten der Effektivität der Therapie (Analgesie, Symptomintensität, Symptomkontrolle, Ermöglichung aktiver Therapie). Der Kode ist nicht anwendbar bei Schmerztherapie nur am Operationstag ⁷⁸.

Der OPS 8-919 ist für das behandelnde Krankenhaus bisher nicht erlösrelevant.

3.11. Dokumentation

3.11.1. Visitenzeiten

Neben allen Standardvisiten durch den Schmerzdienst erhielten die PCA-Patienten Visiten zu folgenden festgelegten Zeitpunkten und ggf. auch außerordentlich (Tab.5):

T₀	direkt vor Auslösen der ersten PCA-Bolusgabe
T₁	1 Stunde/60 min. nach Auslösen der ersten Bolusgabe
T₂₄	24 Stunden nach Auslösen der ersten Bolusgabe
T₄₈	48 Stunden nach Auslösen der ersten Bolusgabe
T₇₂	72 Stunden nach Auslösen der ersten Bolusgabe

Tabelle 5: Visitenzeiten

3.11.2. Patientenstammdaten

Die Stammdaten der Patienten wurden aus dem jeweiligen Prämedikationsprotokoll entnommen. Dabei wurden weder die Namen der Patienten, noch Fallnummern übernommen, so dass die Daten von diesem Augenblick an anonymisiert waren. Zu den übernommenen Daten gehörten Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Vorerkrankungen, Allergien und ASA-Status.

3.11.3. Daten Akutschmerzprotokoll

Die dokumentierten Daten, die später in die Auswertung einbezogen wurden, wurden entsprechend der korrespondierenden Visitenzeiten ($T_0 - T_{72}$) entnommen und sind nachfolgend gelistet:

- **nichtinvasive Blutdruckmessung** (mmHg) mit automatischem Blutdruckmessgerät
- **Pulsoxymetrie**; Protokollieren von Herzfrequenz und S_pO_2
- **Erfassung von Ruhe- und Bewegungsschmerz (Aufsetzen, Aufstehen)** anhand der Numerischen Rating-Skala
- **Müdigkeit**: Selbsteinschätzung der Patienten mit Antwortmöglichkeit „Ja“ oder „Nein“
- **Grad der Sedierung**: modifiziert nach *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)^{79,80}
 - Grad 0 = aufmerksam und ruhig (RASS 0)
 - Grad 1 = nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend (> 10 Sekunden), mit Blickkontakt auf Ansprache (RASS -1)
 - Grad 2 = Keine Reaktion auf Ansprache, aber irgendeine Bewegung auf körperlichen Reiz (RASS -4)

- **Erbrechen, Übelkeit:** Selbsteinschätzung der Patienten mit Antwortmöglichkeit „Ja“ oder „Nein“
- **Juckreiz:** Selbsteinschätzung der Patienten mit Antwortmöglichkeit „Ja“ oder „Nein“
- **Atemdepression:** An den Erhebungzeitpunkten $T_0 - T_{72}$ wurde durch die PSE des Schmerzdienstes eine Pulsoximetrie und eine Beobachtung der Atmung der Patienten durchgeführt. Eine Atemdepression wurde bei verlangsamter Atmung mit weniger als 10 Atemzügen in einer Minute protokolliert.
- **Mundtrockenheit:** Selbsteinschätzung der Patienten mit Antwortmöglichkeit „Ja“ oder „Nein“
- **Zufriedenheit:** Die Patienten wurden durch Mitarbeiter des Schmerzdienstes bezüglich der Zufriedenheit mit ihrem jeweiligen Schmerztherapieverfahren befragt. Die Beantwortung durch die Patienten erfolgte analog der Systematik deutscher Schulnoten zwischen 1 (sehr gut) und 6 (ungenügend).
- **Zahl der angeforderten (und erhaltenen) Analgetikaboli**
- **Anmerkungen** und zusätzliche Informationen

3.12. Abschlussinterview mit Patienten und Pflegepersonal

Am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus führten die Mitarbeiter des Schmerzdienstes ein abschließendes Gespräch mit den Patienten und dem Pflegepersonal der Station. In diesem Rahmen wurden die Patienten gebeten, 4 Fragen zu ihrem jeweiligen patientenkontrollierten Schmerztherapieverfahren zu beantworten:

- Wie zufrieden waren Sie mit dem Verfahren der postoperativen Schmerztherapie?
- Wie bewerten Sie die Mobilität während Ihres postoperativen Schmerztherapieverfahrens?

- Wie bewerten Sie die Handhabung Ihres postoperativen Schmerztherapieverfahrens?
- Würden Sie sich noch einmal für genau dieses Verfahren entscheiden?

Zu den ersten beiden Fragestellungen war eine Benotung zwischen 1 und 6 vorgesehen, die Handhabung konnte mit 1=leicht, 2=mittel oder 3=schwer eingeordnet werden. Frage 4 sah die Antwortmöglichkeiten „ja“ oder „nein“ vor.

Das Pflegepersonal der Station wurde befragt, wie es in subjektiver Fremdeinschätzung die Zufriedenheit der jeweiligen Patienten mit deren Schmerztherapieverfahren einstuft. Für diese Frage war erneut die 6-stufige Bewertung nach dem deutschen Schulnotensystem vorgegeben.

3.13. Auswertung

Alle Patienten des festgelegten Operators der orthopädisch-unfallchirurgischen Abteilung des Marien-Krankenhauses, die im Untersuchungszeitraum zur postoperativen Schmerztherapie nach einer elektiven Knie-TEP entweder SSTS oder PCiA erhalten hatten, die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Aus ihren Patientenakten wurden die vorbeschriebenen Parameter anonymisiert entnommen und in einer Microsoft Excel®-Tabelle als Datensammlung gelistet.

Auf Basis dieser Datensammlung erfolgte die weitere Auswertung und statistische Berechnung.

3.14. Statistische Deskription und Berechnungen

Die statistischen Auswertungen erfolgten unter Supervision und Beratung durch Herrn Dr. rer. nat. Dr. rer. medic. Dipl.-Biol. M. Sc. Medical Biometry/Biostatistics Kija Shah-Hosseini, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln.

Ermittelte Daten wurden graphisch und/oder tabellarisch dargestellt und anhand von Kennwerten zusammengefasst.

Zur Darstellung kontinuierlicher Erhebungsparameter erfolgte die Berechnung der Gesamtzahl gültiger Messwerte, Minimum, Maximum, arithmetischem Mittelwert, Median und Standardabweichung.

Die Auswertung kategorialer Variablen erfolgte anhand absoluter und relativer Häufigkeit des Auftretens.

In die Auswertung wurden nur die Datenwerte derjenigen Messgrößen einbezogen, für die zu allen 5 vorgesehenen Visitenzeiten Messwerte dokumentiert waren.

Zielkriterien wurden auf Basis der Fragestellungen deskriptiv dargestellt und ihre Häufigkeiten quantifiziert.

Die statistischen Berechnungen erfolgten auf der Softwareplattform IBM® SSPS® Statistics 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Demographische Daten und dichotome Variablen (Ja/Nein) zum Auftreten von Nebenwirkungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 - Verteilungstest) auf Abweichungen von den erwarteten Merkmalshäufigkeiten analysiert und auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen geprüft. Dabei galt:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{beobachtete Häufigkeit} - \text{erwartete Häufigkeit})^2}{(\text{erwartete Häufigkeit})}$$

Mit Hilfe dieses im Jahr 1900 von Karl Pearson vorgestellten Verfahrens ist es möglich, valide Aussagen über die Zusammenhänge medizinischer (und anderer) Daten zu machen ⁸¹⁻⁸³.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest/Mann-Whitney-U-Test wurde angewandt, um patientenindividuelle Messwertdifferenzen und Gruppenunterschiede an den Visitenzeiten untereinander auf deren statistische Signifikanz ($\alpha = 0,0500$) zu prüfen. Dieser Test wird in der Statistik als Alternative zum Vorzeichentest oder t-Test benutzt, um nicht nur die Richtung der Veränderung von Messparametern (Zunahme/Abnahme), sondern auch deren Größe bei abhängigen Stichproben zu analysieren. Das Testverfahren wurde von Frank Wilcoxon im Jahr 1945 veröffentlicht

⁸⁴.

Die Deskription der Signifikanzniveaus erfolgte in Anlehnung an J. Bortz (Tab. 6) ⁸⁵.

$P > 0,05$	nicht signifikant
$P \leq 0,05$	signifikant (Tabellenwerte durch grünen Hintergrund hervorgehoben)
$P \leq 0,01$	sehr signifikant (Tabellenwerte durch grünen Hintergrund hervorgehoben)
$P \leq 0,001$	hochsignifikant (Tabellenwerte durch grünen Hintergrund hervorgehoben)

Tabelle 6: Signifikanzniveau

4. Ergebnisse

In vorliegender Arbeit wurden insgesamt 125 Patientenverläufe (63 SSTS und 62 PCiA) nach elektivem endoprothetischen Kniegelenksersatz analysiert. Operateur war bei allen Patienten derselbe orthopädisch-unfallchirurgische Oberarzt, der diese nach seinem Standardvorgehen mit dem gleichen Prothesentyp versorgte. Alle 125 Schmerzprotokolle enthielten eine lückenlose Dokumentation der Erhebungsparameter an den Messzeitpunkten und wurden in vorliegende Studie einbezogen.

4.1. Demografische und medizinische Unterschiede

Die Patienten der Behandlungsgruppen SSTS und PCiA unterschieden sich bezüglich Alter und Vorerkrankungen nicht signifikant.

Weibliche Personen waren gleichermaßen etwas häufiger vertreten. Dementsprechend gab es einen prozentualen Anteil von 57,1 % weiblicher Patienten in der SSTS-Gruppe und 53,2 % weiblicher Patienten in der PCiA-Gruppe.

Patienten der SSTS-Gruppe waren durchschnittlich etwas jünger. So betrug der Altersdurchschnitt bei ihnen 61,0 Jahre (Median 59,0, SD 9,5, Bereich 38-85), in der PCiA-Gruppe 65,0 Jahre (Median 64,0, SD 9,3, Bereich 46-82). Es überwogen in beiden Behandlungsgruppen die Patienten unter 65 Jahren, diese machten in der SSTS-Gruppe 63,5 %, in der PCiA-Gruppe 51,6 % aus.

Zwischen den beiden Behandlungs- und Altersgruppen ergab sich im Chi-Quadrat-Test kein Unterschied. Auch bezüglich BMI und ASA waren die Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tab.7).

Biometrische Parameter	SSTS n = 63 ♂/♀ = 27/36	PCiA n = 62 ♂/♀ = 29/33	P asymptotische / exakte Signifikanz (2-seitig)
Alter < 65 Jahre [n]	40 (38 – 65)	32 (46 – 65)	0,207
Alter > 65 Jahre [n]	23 (66 – 85)	30 (66 – 82)	0,207
BMI (Mittelwert)[kg/m ²]	28,8 (18 – 40)	29,4 (21 – 39)	0,338
ASA (Mittelwert)	1,9 (1 – 3)	2,1 (1 – 3)	0,058

Tabelle 7: Biometrische Parameter

4.2. Vitalparameter

4.2.1. Systolischer Blutdruck

Die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte der Patienten unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu keinem der Zeitpunkte T₀–T₇₂ (Tab.8). Allerdings war die Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks von T₀ nach T₁ (p=0,035) und die nachfolgende Zunahme von T₁ nach T₂₄ (p=0,021) innerhalb der SSTS-Gruppe signifikant (Abb.5)

Syst. Blutdruck	SSTS	PCiA	P
Messzeitpunkte	Mittelwerte [mmHg]	Mittelwerte [mmHg]	asymptotische Signifikanz (2-seitig)
T ₀	129,83	129,69	0,937
T ₁	125,59	128,23	0,142
T ₂₄	131,68	129,21	0,393
T ₄₈	131,57	132,77	0,764
T ₇₂	130,81	129,56	0,740

Tabelle 8: Systolischer Blutdruck

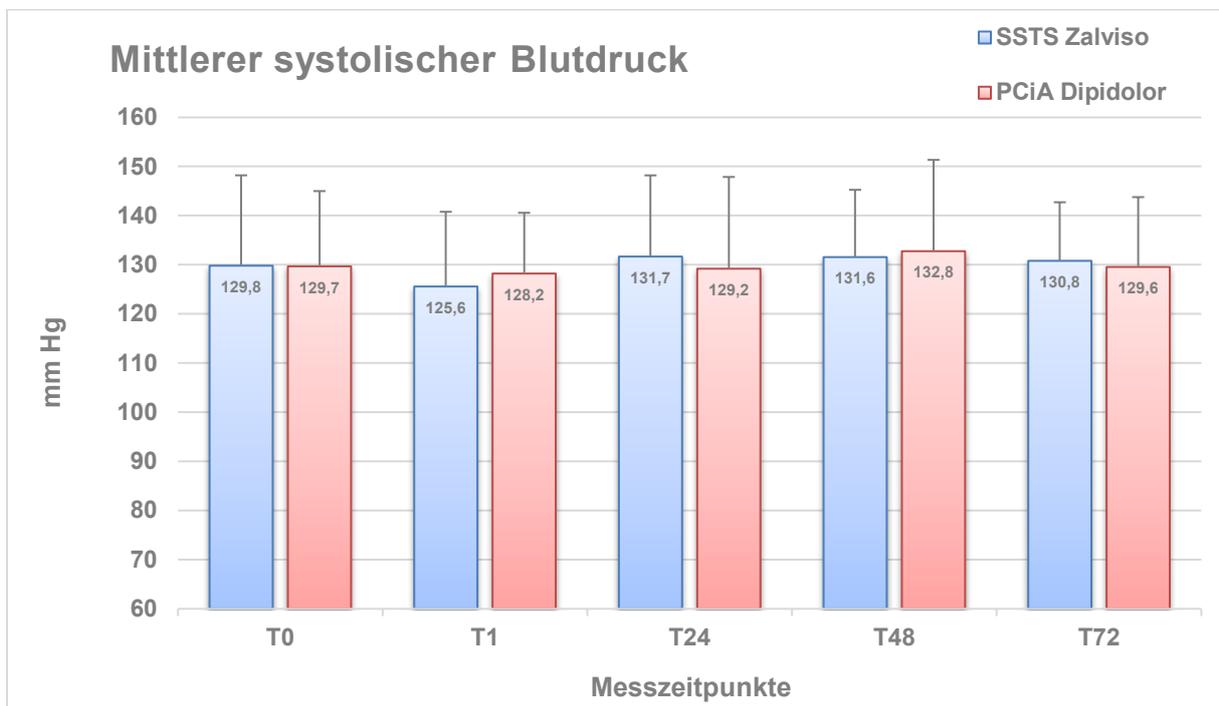


Abbildung 5: Durchschnittlicher systolischer Blutdruck zu den Visitenzeiten

Die Veränderung des systolischen Blutdrucks unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht (Tab.9)

Syst. Blutdruck	SSTS ΔMW [mmHg]	PCiA ΔMW [mmHg]	P asymptotische Signifikanz (2-seitig)
$\Delta T_0 / T_1$	4,24	1,47	0,558
$\Delta T_0 / T_{24}$	-1,86	0,48	0,577
$\Delta T_0 / T_{48}$	-1,75	-3,08	0,961
$\Delta T_0 / T_{72}$	-0,98	0,13	0,580
$\Delta T_1 / T_{24}$	-6,10	-0,98	0,188
$\Delta T_{24} / T_{48}$	0,11	-3,56	0,358
$\Delta T_{48} / T_{72}$	0,76	3,21	0,538

Tabelle 9: Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks

4.2.2. Diastolischer Blutdruck

Die durchschnittlichen diastolischen Blutdruckwerte der Patienten unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu keinem der Zeitpunkte T_0 – T_{72} (Tab.10; Abb.6). Allerdings war die Zunahme des mittleren diastolischen Blutdrucks von T_0 nach T_{48} ($p=0,012$) und die Zunahme von T_0 nach T_{72} ($p=0,042$) innerhalb der PCiA-Gruppe signifikant.

Diast. Blutdruck	SSTS	PCiA	P
Messzeitpunkt	Mittelwerte [mmHg]	Mittelwerte [mmHg]	asymptotische Signifikanz (2-seitig)
T ₀	74,71	71,27	0,082
T ₁	72,63	71,40	0,692
T ₂₄	75,54	74,23	0,605
T ₄₈	74,29	75,48	0,678
T ₇₂	77,03	75,40	0,369

Tabelle 10: Diastolischer Blutdruck

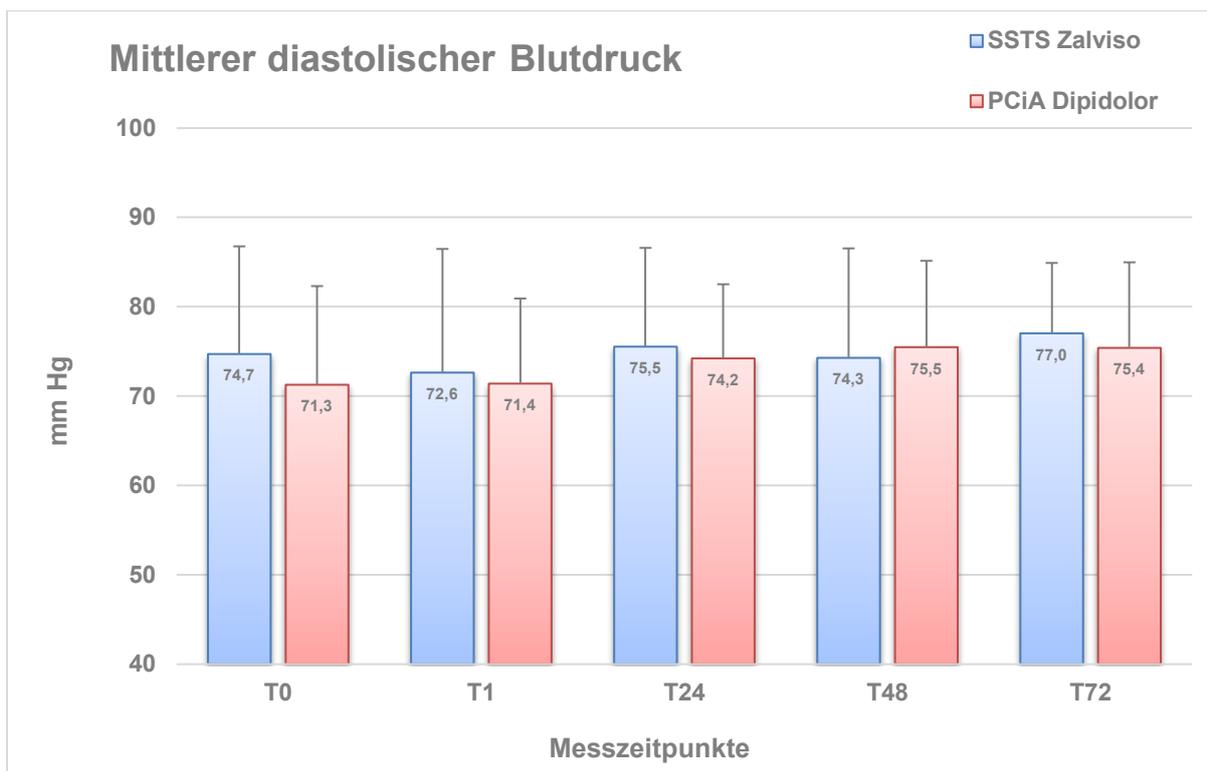


Abbildung 6: Durchschnittlicher diastolischer Blutdruck zu den Visitenzeiten

Die Veränderung des diastolischen Blutdrucks unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht (Tab.11)

Diast. Blutdruck	SSTS ΔMW [mmHg]	PCiA ΔMW [mmHg]	P asymptotische Signifikanz (2-seitig)
$\Delta T_0 / T_1$	2,08	-0,13	0,304
$\Delta T_0 / T_{24}$	-0,83	-2,95	0,156
$\Delta T_0 / T_{48}$	0,43	-4,21	0,137
$\Delta T_0 / T_{72}$	-2,32	-4,13	0,578
$\Delta T_1 / T_{24}$	-2,90	-2,82	0,530
$\Delta T_{24} / T_{48}$	1,25	-1,26	0,317
$\Delta T_{48} / T_{72}$	-2,75	0,08	0,061

Tabelle 11: Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks

4.2.3. Herzfrequenz

Die durchschnittlichen Herzfrequenzen der Patienten unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu keinem der Zeitpunkte T_0 – T_{72} (Tab.12; Abb.7). Allerdings war die Zunahme der mittleren Herzfrequenz innerhalb der ersten 24 Stunden in beiden Behandlungsgruppen zwischen den jeweiligen Visitenzeiten (T_0 nach T_1 , T_0 nach T_{24} und T_1 nach T_{24}) signifikant.

Herzfrequenz Messzeitpunkt	SSTS MW [min ⁻¹]	PCiA MW [min ⁻¹]	P asymptotische Signifikanz (2-seitig)
T ₀	72,19	69,82	0,192
T ₁	74,48	72,34	0,318
T ₂₄	78,02	76,19	0,300
T ₄₈	78,08	77,81	0,691
T ₇₂	77,30	76,47	0,665

Tabelle 12: Herzfrequenz zu den Visitenzeiten

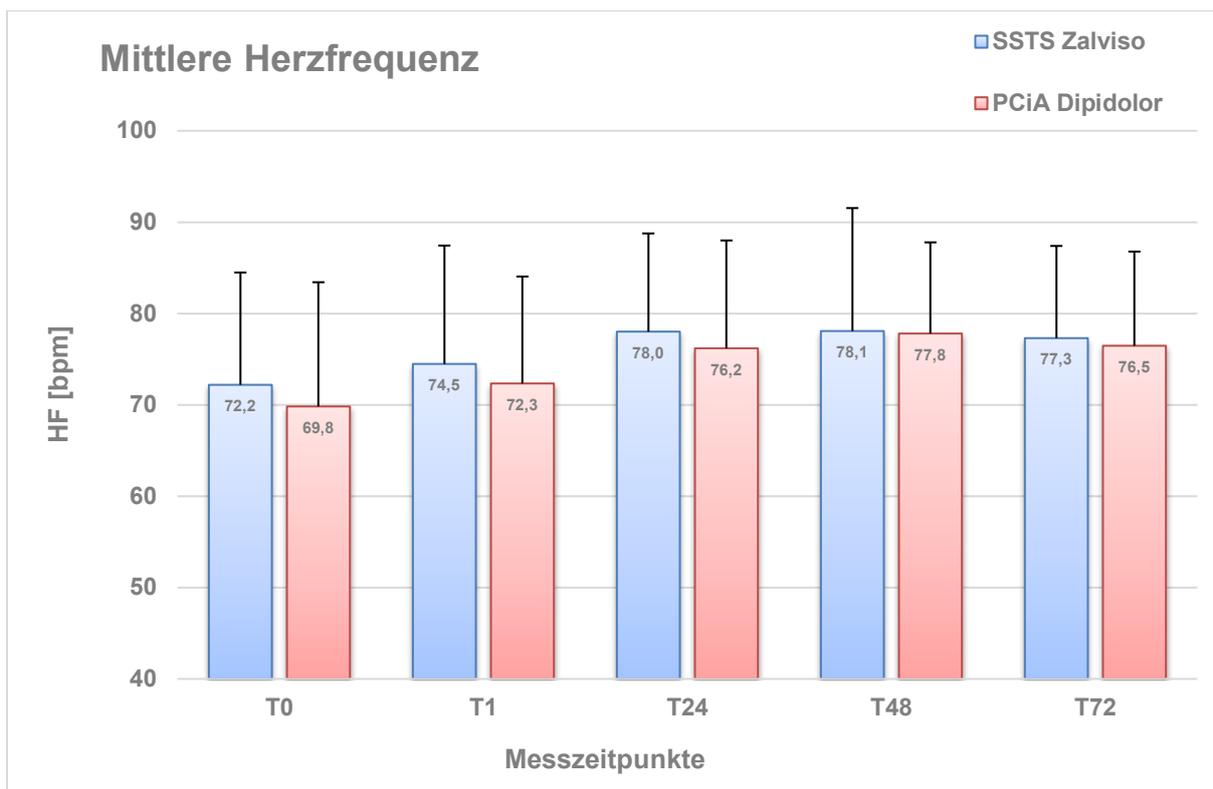


Abbildung 7: Durchschnittliche Herzfrequenz zu den Visitenzeiten

Die Veränderung/Zunahme der Herzfrequenz unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (Tab.13)

Herzfrequenz	SSTS Δ MW [min^{-1}]	PCiA Δ MW [min^{-1}]	P asymptotische Signifikanz (2-seitig)
$\Delta T_0 / T_1$	-2,29	-2,52	0,403
$\Delta T_0 / T_{24}$	-5,83	-6,37	0,980
$\Delta T_0 / T_{48}$	-5,89	-7,98	0,352
$\Delta T_0 / T_{72}$	-5,11	-6,65	0,805
$\Delta T_1 / T_{24}$	-3,54	-3,85	0,784
$\Delta T_{24} / T_{48}$	-0,06	-1,61	0,309
$\Delta T_{48} / T_{72}$	0,78	1,34	0,874

Tabelle 13: Veränderung der mittleren Herzfrequenz

4.2.4. Sauerstoffsättigung

Die durchschnittlichen Sauerstoffsättigung der Patienten unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nur zum Zeitpunkt T_{48} signifikant. In beiden Behandlungsgruppen fiel die Sauerstoffsättigung in den ersten 24 Stunden ab. Während die Sauerstoffsättigung in der PCiA-Gruppe noch bis zur Visite T_{48} abnahm, erholte sich die mittlere Sauerstoffsättigung bei den Patienten der SSTS-Gruppe bereits nach 24 Stunden und stieg wieder an (Tab.14; Abb.8). So war auch die Zunahme der mittleren Sauerstoffsättigung innerhalb der SSTS-Gruppe von T_{24} nach T_{48} ($p=0,033$) signifikant.

S_aO₂	SSTS	PCiA	P
Messzeitpunkt	MW [%] (Bereich; Minimum- Maximum)	MW [%] (Bereich; Minimum- Maximum)	asymptotische Signifikanz (2-seitig);
T ₀	97,02 (88-100)	97,10 (91-100)	0,954
T ₁	97,00 (90-100)	96,76 (92-100)	0,366
T ₂₄	96,81 (92-100)	96,48 (89-100)	0,378
T ₄₈	97,35 (93-100)	96,45 (91-100)	0,037
T ₇₂	97,62 (94-100)	96,76 (88-100)	0,051

Tabelle 14: Sauerstoffsättigung zu den Visitenzeiten

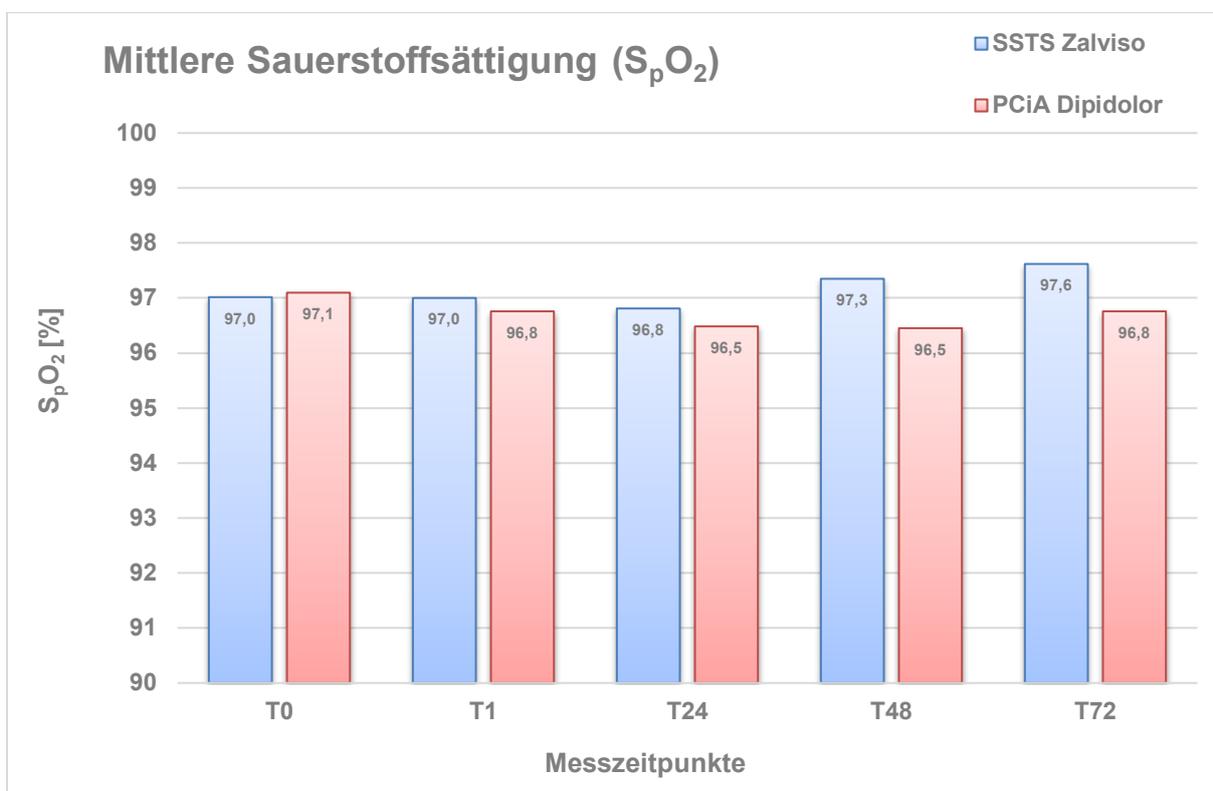


Abbildung 8: Periphere Sauerstoffsättigung zu den Visitenzeiten

Die Veränderung der Sauerstoffsättigung war zwischen T₀ und T₄₈ im Vergleich der Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich (Tab. 15).

ΔS_aO_2	P asymptotische Signifikanz (2-seitig)
$\Delta T_0 / T_1$	0,318
$\Delta T_0 / T_{24}$	0,554
$\Delta T_0 / T_{48}$	0,035
$\Delta T_0 / T_{72}$	0,060
$\Delta T_1 / T_{24}$	0,684
$\Delta T_{24} / T_{48}$	0,146
$\Delta T_{48} / T_{72}$	0,962

Tabelle 15: Veränderung der Sauerstoffsättigung

4.3. Schmerzintensität

4.3.1. Ruheschmerzen

Die Intensität der Schmerzen unter Ruhebedingungen nahm sowohl in der SSTS-Gruppe, als auch unter PCiA im AWR zunächst ab, stieg dann innerhalb der ersten 24 Stunden in beiden Behandlungsgruppen wieder an, um anschließend sukzessive über die Visitenzeitpunkte kontinuierlich in beiden Behandlungsgruppen abzunehmen und bei der Abschlussvisite ihren niedrigsten Wert zu erreichen (Tab.16, Abb.9). Zu keinem der Visitenzeitpunkte unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen bezüglich ihrer mittleren Schmerzintensität in Ruhe.

NRS (Ruhe)	SSTS	PCiA	P
Messzeitpunkt	MW (Bereich; Minimum- Maximum)	MW (Bereich; Minimum- Maximum)	asymptotische Signifikanz (2-seitig);
T ₀	2,7 (0-5)	2,4 (0-5)	0,469
T ₁	2,2 (0-5)	2,0 (0-8)	0,362
T ₂₄	3,2 (0-10)	2,9 (0-8)	0,667
T ₄₈	2,1 (0-7)	2,2 (0-7)	0,561
T ₇₂	1,5 (0-5)	1,7 (0-7)	0,405
Abschlussvisite	1,2 (0-6)	1,2 (0-8)	0,942

Tabelle 16: Schmerzintensität in Ruhe

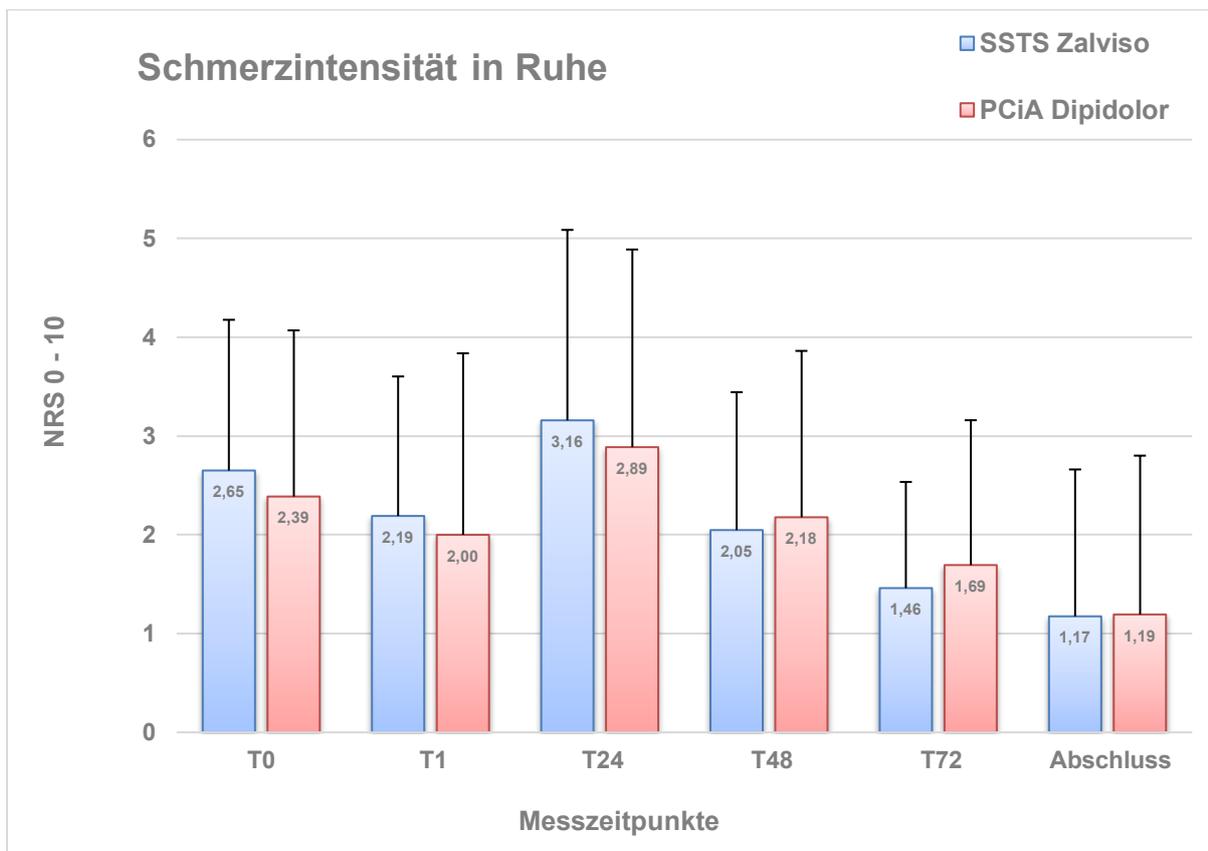


Abbildung 9: Durchschnittliche Schmerzintensität in Ruhe

Die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität war innerhalb der SSTS-Gruppe zwischen den Visitenzeiten (bis auf T₀ zu T₂₄, in der Tabelle nicht dargestellt), sehr signifikant bis hochsignifikant. Von T₇₂ bis zur Abschlussvisite blieb die mittlere Schmerzintensität in Ruhe gleich.

Die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität war innerhalb der PCiA-Gruppe zwischen den Visitenzeiten (bis auf T₀ zu T₂₄ und T₀ zu T₄₈, in der Tabelle nicht dargestellt) überwiegend signifikant bis sehr signifikant. Die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen zu keiner der Visitenzeiten.

4.3.2. Bewegungsschmerzen

Die Intensität der Schmerzen bei Bewegung nahm bei den Patienten mit SSTS im AWR zunächst ab, bei denen unter PCiA-Regime blieb sie im AWR konstant. In der Folge stieg sie innerhalb der ersten 24 Stunden in beiden Behandlungsgruppen wieder an. Es folgte anschließend eine sukzessive Abnahme über die Visitenzeitpunkte bis T₇₂ in beiden Behandlungsgruppen. Bis zur Abschlussvisite war erneut eine geringgradige Zunahme erkennbar (Tab.17, Abb.10). Die Schmerzintensität in Bewegung in der SSTS-Gruppe war zum Abschluss der Therapie auf demselben Niveau wie beim Start ($p=0,932$) (Tab.17). Die Schmerzintensität bei Bewegung in der PCiA-Gruppe hatte zum Abschluss der Therapie im Vergleich zum Beginn zugenommen ($p=0,002$). Vor Start der PCA zum Zeitpunkt T₀ unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen bezüglich ihres Ausgangswertes der mittleren Schmerzintensität in Bewegung ($p=0,013$). Zu keinem der späteren Visitenzeitpunkte unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in ihrer mittleren Schmerzintensität in Bewegung.

NRS (Bewegung)	SSTS	PCiA	P
Messzeitpunkte	MW (Bereich; Minimum- Maximum)	MW (Bereich; Minimum- Maximum)	asymptotische Signifikanz (2-seitig);
T ₀	3,9 (0-9)	2,9 (0-8)	0,013
T ₁	3,4 (0-8)	2,9 (0-10)	0,096
T ₂₄	5,5 (2-10)	4,5 (0-10)	0,059
T ₄₈	4,6 (0-9)	4,1 (0-10)	0,144
T ₇₂	3,5 (0-9)	3,5 (0-10)	0,731
Abschlussvisite	4,0 (0-10)	4,1 (0-10)	0,922

Tabelle 17: Schmerzintensität bei Bewegung

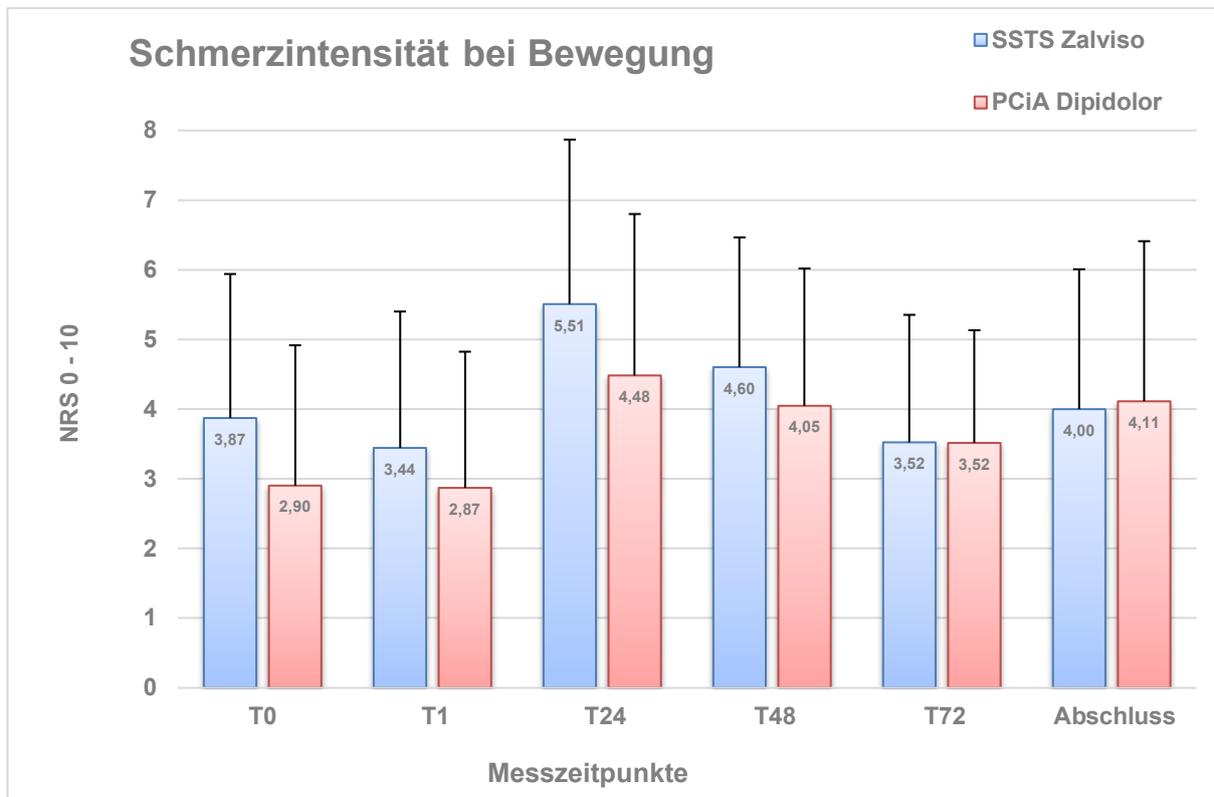


Abbildung 10: Durchschnittliche Schmerzintensität bei Bewegung

Die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität in Bewegung war innerhalb der SSTS-Gruppe zwischen den Visitenseiten unterschiedlich, so dass die mittlere Schmerzintensität in Bewegung von T₀ nach T₁ zunächst signifikant abnahm, anschließend von T₁ nach T₂₄ hochsignifikant zunahm, um hiernach von T₂₄ zu T₄₈ signifikant abzunehmen und von T₄₈ bis T₇₂ hochsignifikant abzunehmen. Von T₇₂ bis zur Abschlussvisite blieb die mittlere Schmerzintensität in Bewegung gleich.

Die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität in Bewegung war innerhalb der PCiA-Gruppe zwischen den Visitenseiten von T₀ zu T₁ zunächst identisch, nahm dann von T₁ zu T₂₄ hochsignifikant zu, um hiernach von T₂₄ nach T₄₈ gleich zu bleiben und anschließend von T₄₈ nach T₇₂ signifikant abzunehmen. Zwischen T₇₂ und der Abschlussvisite blieb die mittlere Schmerzintensität in Bewegung gleich (Tab. 18).

Die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität in Bewegung unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen von T₀ nach T₇₂ (p=0,042) und von T₀ zur Abschlussvisite (p=0,041), da die mittlere Schmerzintensität in Bewegung in der SSTS-Gruppe in den ersten 72 Stunden abnahm, während sie in der PCiA-Gruppe in den ersten 72 Stunden zunahm und hiernach in beiden Gruppen gleich.

NRS (Bewegung)	PCiA	Δ	P
Messzeitpunkte	NRS MW		asymptotische Signifikanz (2-seitig);
T ₀	2,9		
T ₁	2,9	Δ T ₀ / T ₁	0,499
T ₂₄	4,5	Δ T ₁ / T ₂₄	<0,0001
T ₄₈	4,1	Δ T ₂₄ / T ₄₈	0,128
T ₇₂	3,5	Δ T ₄₈ / T ₇₂	0,012
Abschlussvisite	4,1	Δ T ₇₂ / T _{Abschluss}	0,080

Tabelle 18: Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität in Bewegung innerhalb der PCiA Gruppe

4.4. Nebenwirkungen

4.4.1. Sedierung

Sedierung nach RASS vor Beginn der PCA zum Zeitpunkt T_0 kam bei ca. einem Fünftel der Patienten in der SSTS-Gruppe und bei ca. einem Viertel der Patienten in der PCiA-Gruppe vor (SSTS $n= 13$ Patienten, PCiA $n= 17$ Patienten). Hierbei war der Sedierungsgrad höchstens „schläfrig“, Sedierungsgrad „keine Reaktion auf Ansprache“ kam nicht vor. Vier Fünftel der Patienten in beiden Behandlungsgruppen waren „wach und aufmerksam“. Während Sedierung in der PCiA-Gruppe bis zum Zeitpunkt T_1 sehr signifikant ($p=0,005$) abnahm, blieb Sedierung in der SSTS-Gruppe zunächst gleich ($p=0,180$). In beiden Behandlungsgruppen nahm Sedierung bis zum Zeitpunkt T_{24} weiter ab, in der SSTS-Gruppe signifikant ($p=0,011$) und in der PCiA-Gruppe sehr signifikant ($p=0,003$).

24 Stunden nach Beginn der postoperativen Schmerztherapie mit PCA gab es noch zwei Patienten in der SSTS Gruppe mit Sedierung, keinen Patienten in der PCiA-Gruppe. Sedierung trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen nach Ablauf von 24 Stunden auf (Abb. 11).

Zu keinem Zeitpunkt gab es Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich Sedierung. Auch unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in der Abnahme der Sedierung (Veränderung der Sedierung, Δ Sedierung) zu keinem der Zeitpunkte.

Zusammenfassend war Sedierung nur in den ersten 24 Stunden zu beobachten und in beiden Behandlungsgruppen gleich stark ausgeprägt.

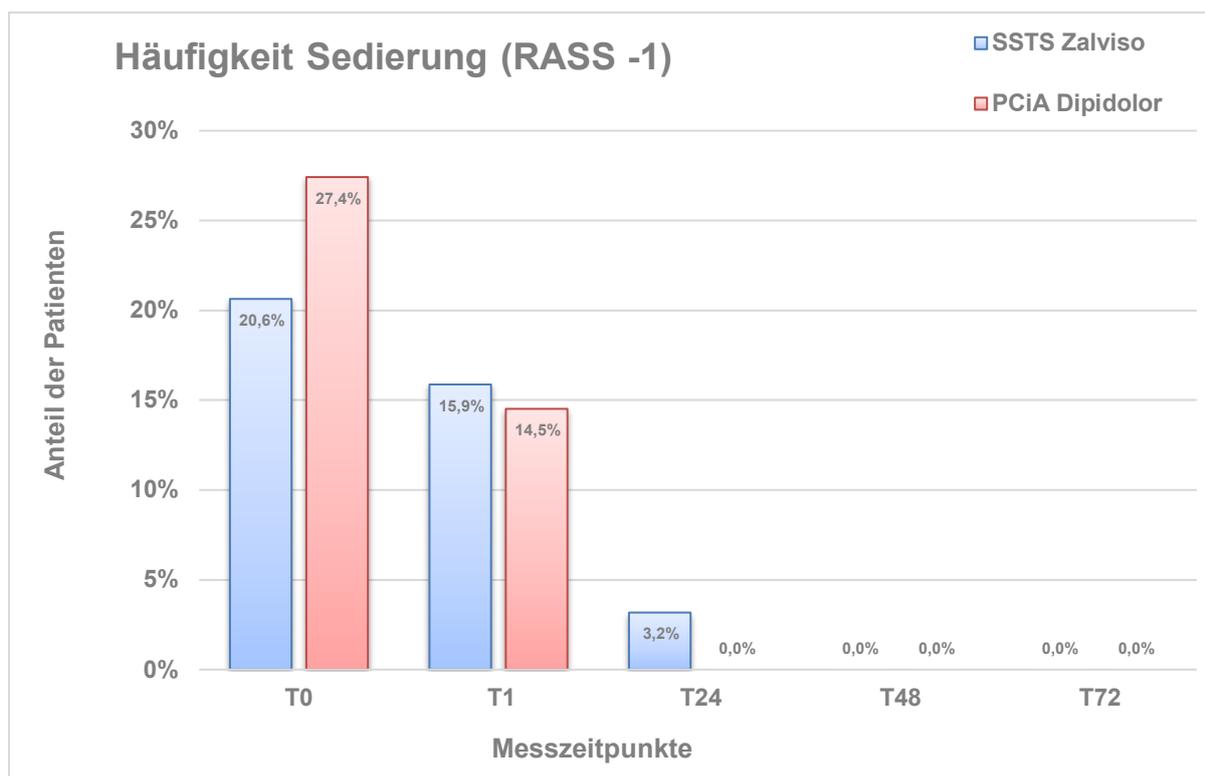


Abbildung 11: Sedierung als Nebenwirkung

4.4.2. Subjektive Müdigkeit

Müdigkeit nach subjektivem Empfinden der Patienten kam vor Therapiestart zum Zeitpunkt T₀ bei 30 % der SSTS-Patienten und bei 39 % der PCiA-Patienten vor (SSTS n= 19 Patienten, PCiA n= 24 Patienten, p=0,316). Während subjektive Müdigkeit in der SSTS-Gruppe bis zum Zeitpunkt T₁ um 2 Patienten nicht-signifikant zunahm (p=0,617) (bei 9 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 7 von den ehemals 19 Patienten dieses Symptom verloren), nahm subjektive Müdigkeit unter PCiA innerhalb der ersten Stunde (Intervall T₀ bis T₁) um 8 Patienten signifikant (p=0,011) ab (bei 1 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 9 von den ehemals 24 Patienten dieses Symptom verloren). Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T₁ aber nicht (p=0,359).

Im Anschluss nahm das subjektive Gefühl von Müdigkeit in beiden Behandlungsgruppen über die Visitenzeitpunkte kontinuierlich ab, so dass es zum

Zeitpunkt T₄₈ in der PCiA-Gruppe keinen Patienten mit subjektiver Müdigkeit gab, während in der SSTS- Gruppe noch 7 Patienten subjektive Müdigkeit angaben. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war zum Zeitpunkt T₄₈ sehr signifikant (p=0,007). Auch zum Zeitpunkt T₂₄ gab es einen signifikanten (p=0,046) Unterschied. Am Ende der Therapie zum Zeitpunkt T₇₂ kam das Gefühl von subjektiver Müdigkeit in der SSTS-Gruppe bei noch zwei Patienten vor, in der PCiA-Gruppe bei keinem der Patienten (Abb.12).

Zusammenfassend wurde das Symptom subjektive Müdigkeit in den ersten zwei Tagen in beiden Behandlungsgruppen angegeben jedoch in der SSTS-Gruppe signifikant häufiger. Am dritten Tag gaben nur noch Patienten der SSTS-Gruppe Müdigkeit an. Der Unterschied zu diesem Zeitpunkt erreichte kein Signifikanzniveau.

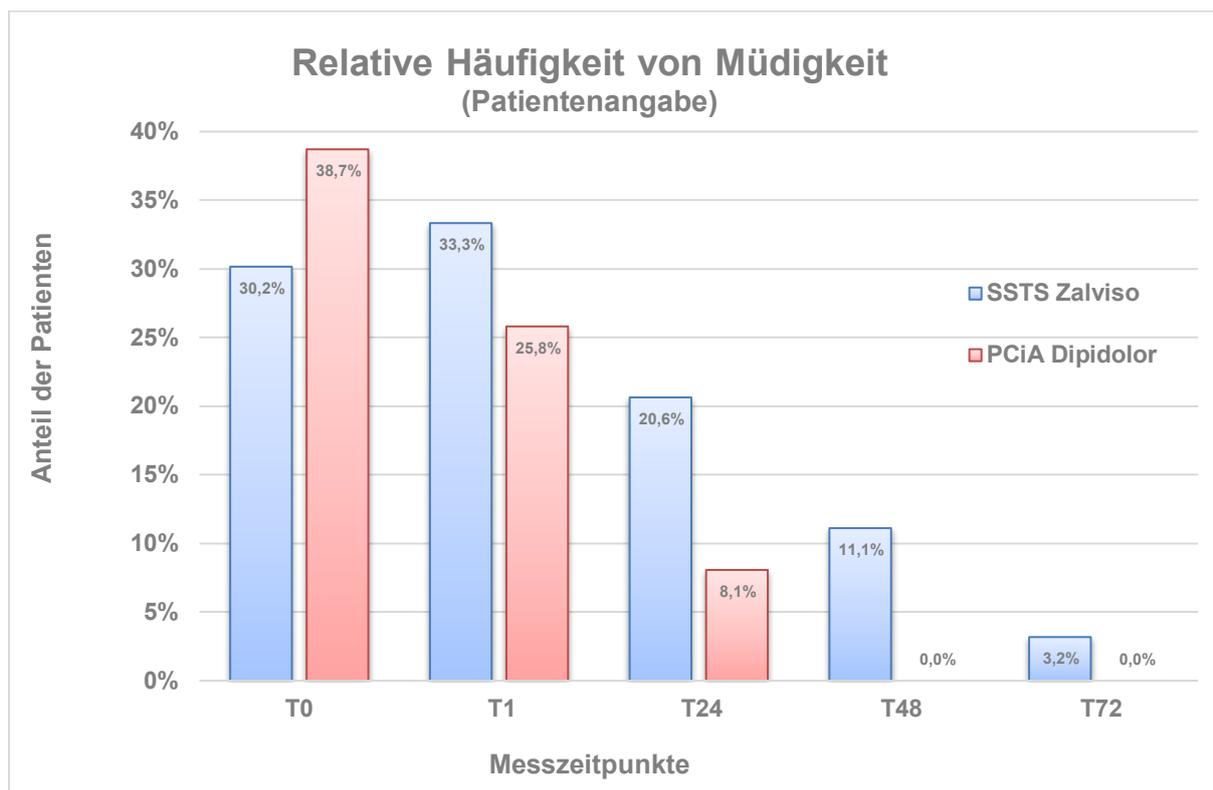


Abbildung 12: Subjektive Müdigkeit als Nebenwirkung

4.4.3. Übelkeit

Übelkeit wurde vor Therapiestart zum Zeitpunkt T_0 bei 11 % der SSTS-Patienten und bei 3 % der PCiA-Patienten beschrieben (SSTS $n=7$ Patienten, PCiA $n=2$ Patienten, $p=0,089$).

Die Übelkeit nahm in der SSTS-Gruppe bis zum Zeitpunkt T_1 um 1 Patienten nicht-signifikant zu ($p=0,655$) (bei 3 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 2 Patienten dieses Symptom verloren), und nahm anschließend bis zum Zeitpunkt T_{24} um 4 Patienten auf insgesamt 12 Patienten erneut nicht-signifikant ($p=0,157$) weiter zu (bei 6 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 2 Pat. dieses Symptom verloren), sodass die SSTS-Gruppe insgesamt 9 Patienten mit dem neuen Symptom Übelkeit innerhalb der ersten 24 Stunden vorwies (14,3 %), während 4 Patienten das Symptom verloren.

Das Symptom Übelkeit nahm unter PCiA innerhalb der ersten Behandlungsstunde (T_0 bis T_1) um 5 Personen signifikant zu ($p=0,025$) (5 Patienten entwickelten dieses Symptom neu), und nahm danach bis zum Zeitpunkt T_{24} um weitere 11 Patienten auf insgesamt 18 Patienten sehr signifikant ($p=0,002$) zu (bei 12 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 1 Patient dieses Symptom ablegte), so dass die PCiA-Gruppe insgesamt 17 Patienten mit dem neuen Symptom Übelkeit innerhalb der ersten 24 Stunden vorwies (27,4 %); nahezu doppelt so viele wie in der SSTS-Gruppe. Dadurch war die Zunahme an Übelkeit innerhalb der ersten 24 Stunden zwischen den Behandlungsgruppen hochsignifikant ($p<0,0005$) unterschiedlich.

Im weiteren Verlauf nahm Übelkeit in beiden Behandlungsgruppen vom Zeitpunkt T_{24} zum Zeitpunkt T_{48} jeweils um 9 Patienten sehr signifikant (jeweils $p=0,003$) ab und blieb in der PCiA-Gruppe bis zum Zeitpunkt T_{72} konstant, während in der SSTS-Gruppe erneut 1 Patient hinzukam, so dass zum Zeitpunkt T_{72} bei Beendigung der PCA-Therapie noch 4 Personen der SSTS-Gruppe und 9 Personen unter PCiA das Symptom Übelkeit angaben (Abb.13).

Zusammenfassend war Übelkeit überwiegend in den ersten 24 Stunden zu beobachten und in der PCiA-Gruppe signifikant häufiger anzutreffen.

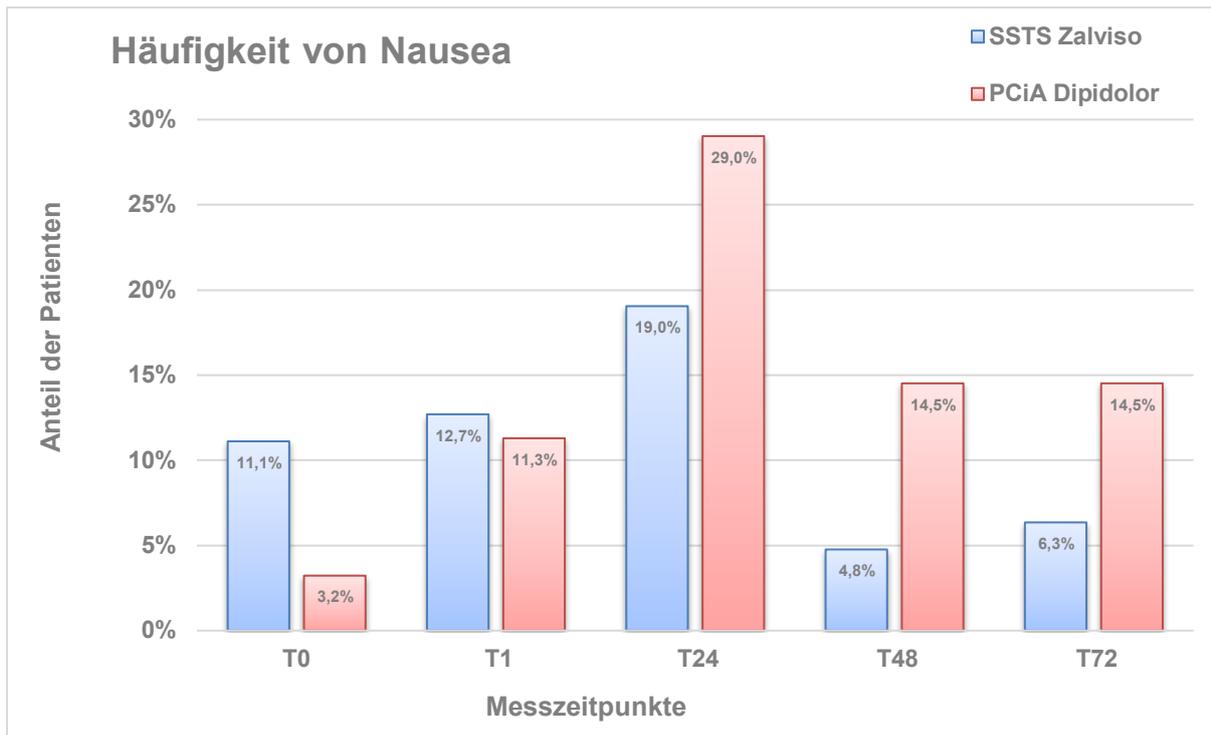


Abbildung 13: Übelkeit als Nebenwirkung

4.4.4. Erbrechen

Erbrechen kam vor Therapiestart zum Zeitpunkt T₀ bei 4,8 % der SSTS-Patienten und bei 1,6 % der PCiA-Patienten vor (SSTS n= 3 Patienten, PCiA n= 1 Patienten, p=0,089).

Das Erbrechen nahm in der SSTS-Gruppe bis zum Zeitpunkt T₁ um 1 Patienten nichtsignifikant ab (p=0,564) (bei 1 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 2 Patienten dieses Symptom verloren), und nahm danach bis zum Zeitpunkt T₂₄ um 3 Patienten auf insgesamt 5 Patienten nichtsignifikant (p=0,257) zu (bei 5 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 2 Patienten dieses Symptom verloren). Damit wies die SSTS-Gruppe insgesamt 6 Patienten (9,5 %) mit dem neuen Symptom Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden auf, während 4 Patienten das Symptom verloren.

Das Häufigkeit des Symptoms Erbrechen blieb bei Patienten unter PCiA zwischen den Zeitpunkten T₀ und T₁ gleich (1 Patient entwickelte dieses Symptom neu, während ein

anderer Patient dieses Symptom verlor) und nahm anschließend bis zum Zeitpunkt T₂₄ um 5 Patienten auf insgesamt 6 Patienten nichtsignifikant ($p=0,059$) zu (bei 6 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 1 Patient dieses Symptom verlor), so dass die PCiA Gruppe insgesamt 6 Patienten mit dem neuen Symptom Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden vorwies (9,5 %), während 1 Patient das Symptom verlor.

Im weiteren Verlauf nahm Erbrechen in den Behandlungsgruppen zwischen den Zeitpunkten T₂₄ und T₄₈ jeweils um 4 Patienten signifikant (jeweils $p=0,046$) ab und blieb in der PCiA-Gruppe bis zum Zeitpunkt T₇₂ konstant, während in der SSTS-Gruppe 1 Patient hinzukam, so dass zum Zeitpunkt T₇₂ bei der Beendigung der PCA Therapie noch jeweils 2 Personen in beiden Gruppen (jeweils 3,2 %) mit Erbrechen vorhanden waren (Abb.14).

Zusammenfassend war das Symptom Erbrechen überwiegend in den ersten 24 Stunden zu beobachten. Es scheint, als sei das Neuauftreten von Erbrechen in der PCiA-Gruppe zwischen T₁ und T₂₄ stärker ausgeprägt gewesen, allerdings war zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch kein Unterschied feststellbar, weder zu einem der Untersuchungszeitpunkte, noch in Bezug auf Zunahme oder Abnahme zwischen den Zeitpunkten.

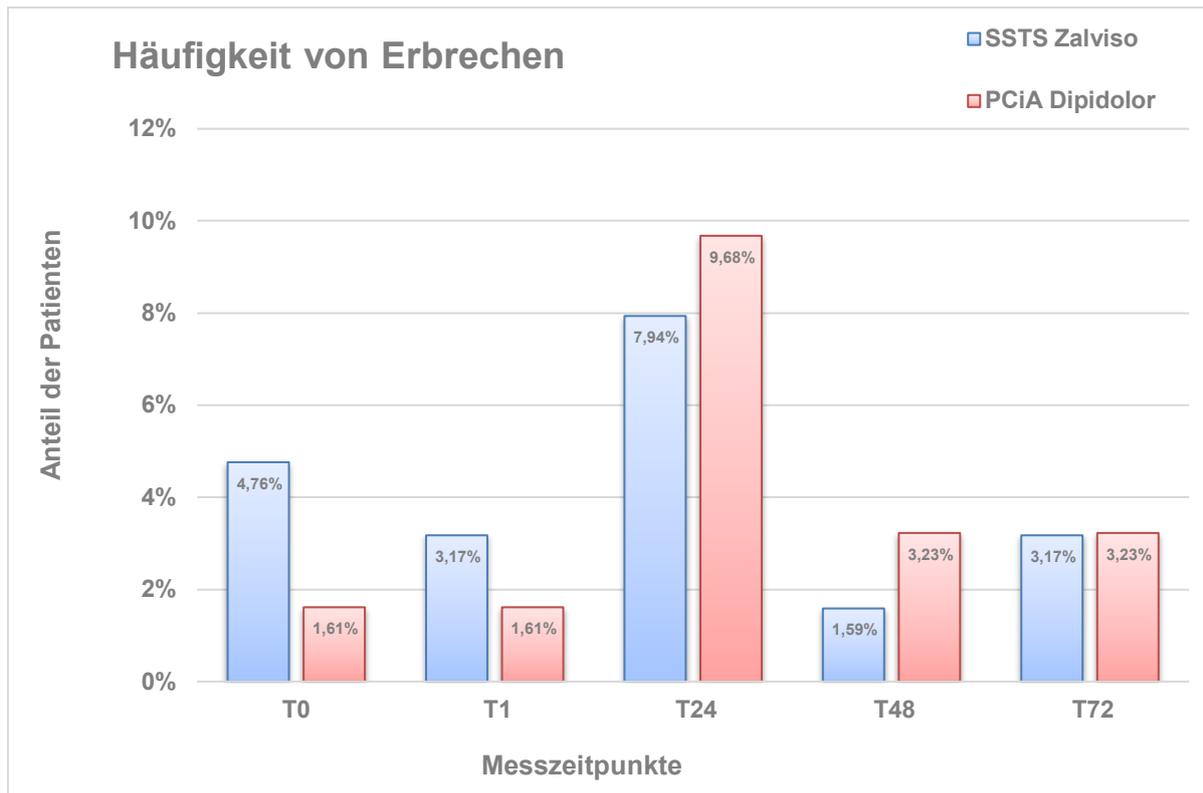


Abbildung 14: Erbrechen als Nebenwirkung

4.4.5. Pruritus

Pruritus trat zu den Untersuchungszeitpunkten T₀, T₁ und T₇₂ in beiden Behandlungsgruppen nicht auf. Am Messpunkt T₂₄ fanden sich unter SSTS zwei und unter PCiA eine Person mit Angabe von Pruritus. Am Messpunkt T₄₈ gab unter beiden Therapieformen je 1 Patient das Symptom an (Abb. 15).

Innerhalb sowohl der SSTS-, als auch der PCiA-Gruppe war in Bezug auf Zunahme oder Abnahme zwischen den Zeitpunkten kein Unterschied feststellbar. Auch zwischen beiden Behandlungsgruppen war kein Unterschied feststellbar, weder an einem der Untersuchungszeitpunkte, noch in Bezug auf Zunahme oder Abnahme zwischen den Zeitpunkten.

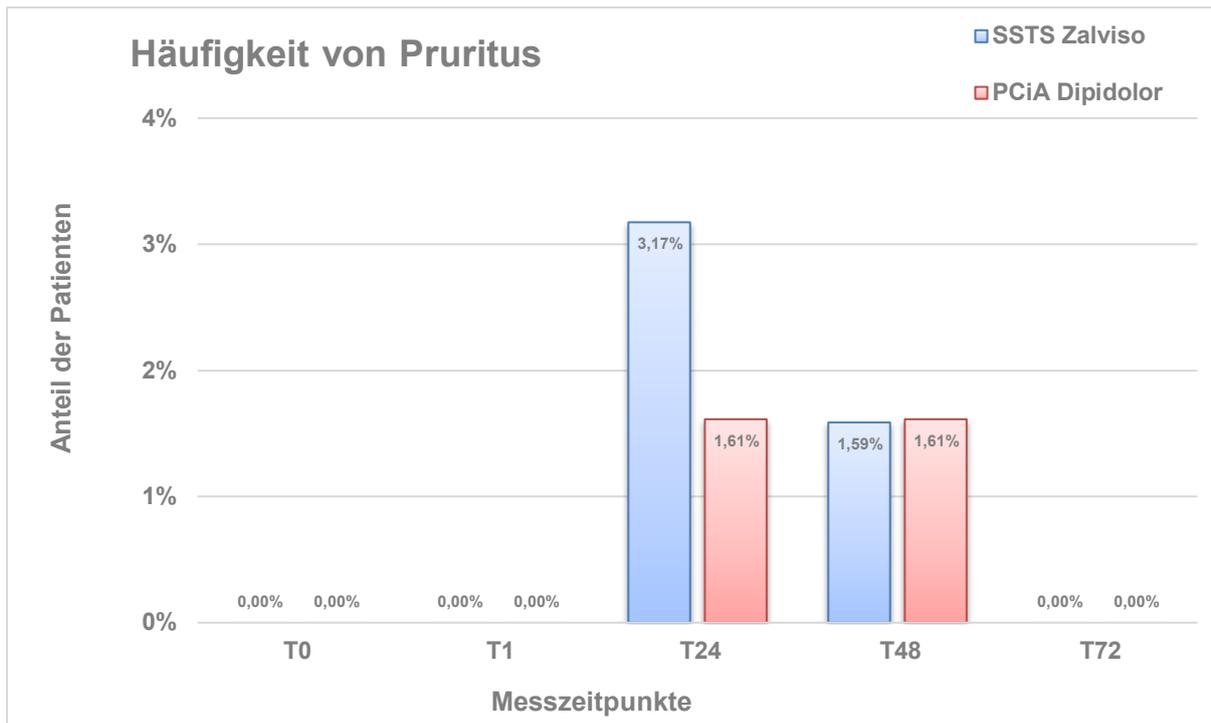


Abbildung 15: Häufigkeit der Nebenwirkung Pruritus

4.4.6. Hautrötung / Exanthem

Lediglich bei einem der 125 in beiden Untersuchungsarmen ausgewerteten Patienten wurde am Erhebungszeitpunkt T_{48} eine flüchtige Hautrötung dokumentiert, die am Zeitpunkt T_{72} nicht mehr feststellbar und ohne therapeutische Konsequenzen geblieben war. Dieser Patient gehörte zur SSTS-Gruppe. Allerdings war wegen der Seltenheit der Nebenwirkung innerhalb der SSTS-Gruppe in Bezug auf Zu- oder Abnahme zwischen den Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied feststellbar. Auch zwischen beiden Behandlungsgruppen war der marginale Unterschied weder an einem der Untersuchungszeitpunkte, noch in Bezug auf Zunahme oder Abnahme zwischen den Zeitpunkten signifikant.

4.4.7. Atemdepression

Atemdepression wurde bei keinem Patienten und in keiner der beiden Behandlungsgruppen detektiert und dokumentiert.

4.4.8. Mundtrockenheit

Mundtrockenheit kam vor Therapiebeginn bei etwa 1/5 der Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor, zum Zeitpunkt T_0 bei 20,6 % der SSTS-Patienten und bei 22,6 % der PCiA-Patienten (SSTS n= 13 Patienten, PCiA n= 14 Patienten, $p=0,089$).

Die Angabe von Mundtrockenheit nahm in der SSTS-Gruppe bis zum Zeitpunkt T_1 um 3 Patienten nichtsignifikant zu ($p=0,366$) (bei 7 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 4 Patienten dieses Symptom verloren), und nahm hiernach bis zum Zeitpunkt T_{72} auf 6 Patienten ab, sodass die SSTS-Gruppe insgesamt 18 Patienten (28,6 %) mit dem neuen Symptom Mundtrockenheit innerhalb des Behandlungszeitraums von 72 Stunden vorwies, während 25 Patienten das Symptom verloren.

Mundtrockenheit nahm unter PCiA in der ersten Stunde ($T_0 - T_1$) um 1 Patienten nichtsignifikant ab ($p=0,655$) (bei 2 Patienten entwickelte sich dieses Symptom neu, während 3 Patienten dieses Symptom verloren), und nahm danach bis zum Zeitpunkt T_{72} auf 2 Patienten ab, sodass die PCiA Gruppe insgesamt 9 Patienten (14,5 %) mit dem neuen Symptom Mundtrockenheit innerhalb des Behandlungszeitraums von 72 Stunden vorwies, während 21 Patienten das Symptom verloren (Abb.16).

Zusammenfassend war das Symptom Mundtrockenheit überwiegend zu Beginn des Behandlungszeitraums zu beobachten und nahm danach in beiden Gruppen kontinuierlich ab. Es erscheint, als sei das Neuauftreten von Mundtrockenheit in der PCiA-Gruppe zwischen T_0 und T_{72} weniger stark ausgeprägt gewesen, allerdings war zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Allerdings war die Abnahme von Mundtrockenheit zwischen T_0 und T_{72} in der SSTS-Gruppe nicht signifikant ($p=0,090$), während sie zwischen T_0 und T_{72} in der PCiA-Gruppe hochsignifikant ($p=0,001$) war.

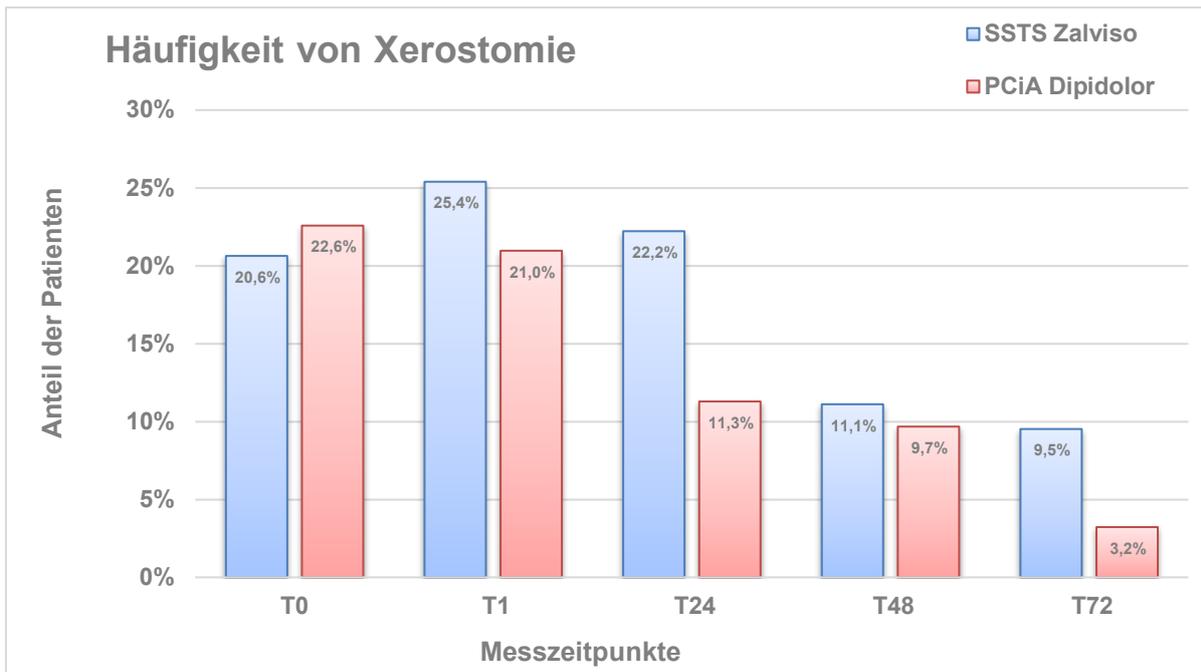


Abbildung 16: Mundtrockenheit als Nebenwirkung

4.5. Medikamentenverbrauch

4.5.1. Sufentanilverbrauch

Der durchschnittliche kumulative Sufentanilverbrauch betrug zum Zeitpunkt T₀ gemäß der Methode 0 mg. Innerhalb des 72 Stunden umfassenden Behandlungszeitraumes erhöhte sich der durchschnittliche kumulative Sufentanilverbrauch auf 619,13 µg (ca. 41 Tbl./72h oder rund 14 Tbl./24h), wobei ein Patient innerhalb der 1. Stunde keine Dosis einforderte, und zum Zeitpunkt T₇₂ ein Patient 75 µg und ein anderer Patient 1575 µg sublinguales Sufentanil genutzt hatte. Der kumulative Sufentanilverbrauch zeigte ab dem Zeitpunkt T₁ einen weitgehend linear ansteigenden Verlauf. Ab dem Zeitpunkt T₄₈ ließ die Steilheit des Anstiegs des durchschnittlichen Sufentanilverbrauchs nach. Dennoch war die Zunahme des kumulativen Sufentanilverbrauchs zwischen den einzelnen Teilpunkten jeweils hochsignifikant unterschiedlich (jeweils p<0,0005) (Tab. 19; Abb. 17).

SSTS					
Kumulativer Sufentanilverbrauch	T₀	T₁	T₂₄	T₄₈	T₇₂
	[µg]	[µg]	[µg]	[µg]	[µg]
Mittelwert	0,00	20,24	230,48	473,57	619,13
Median	0,00	15,00	210,00	435,00	585,00
Standardabweichung	0,000	9,394	129,577	253,110	341,286
Minimum	0	0	30	60	75
Maximum	0	45	555	1125	1575

Tabelle 19: Kumulativer Sufentanilverbrauch

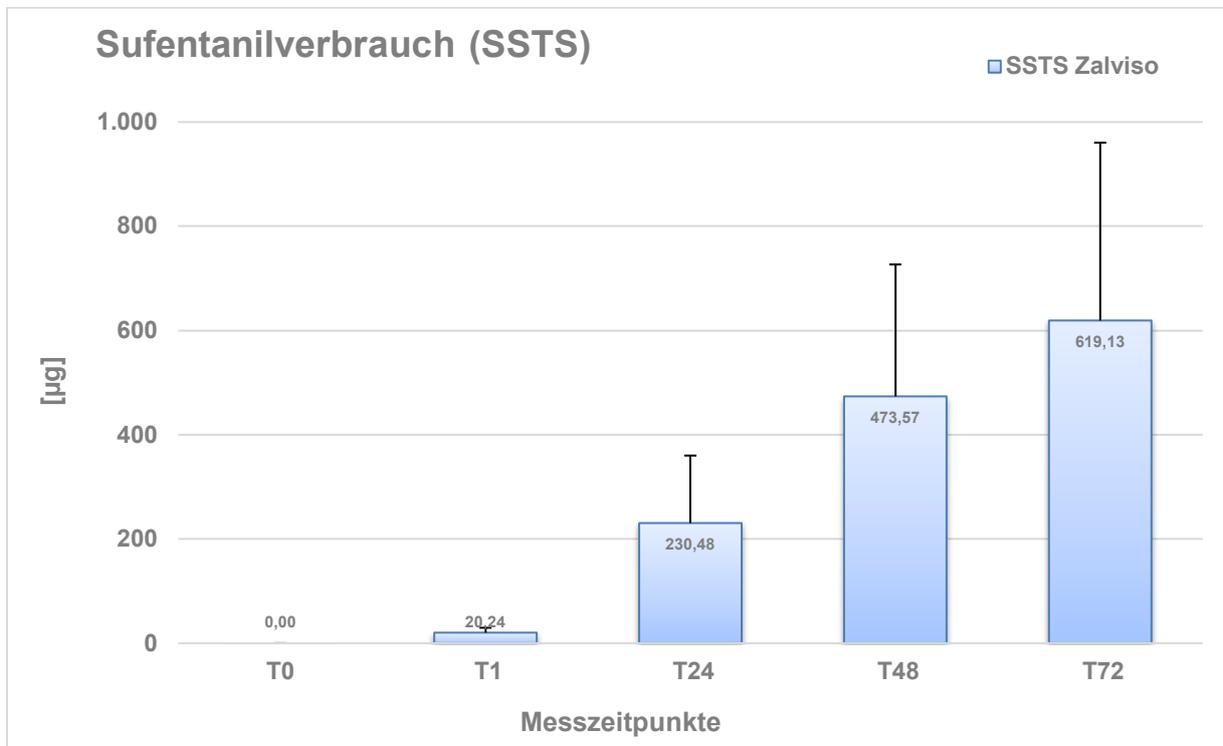


Abbildung 17: Kumulativer Sufentanilverbrauch

4.5.2. Piritramidverbrauch

Der durchschnittliche Piritramidverbrauch lag zum Zeitpunkt T_0 gemäß der Methode bei 0 mg. Innerhalb der 72 Stunden Behandlungszeit erhöhte er sich auf 64,13 mg (entsprechend ca. 64 Einzelboli/72h oder 21 Einzelboli/24h), wobei ein Patient in diesem Zeitraum lediglich 2 mg einforderte, ein anderer Patient hingegen 209 mg. Ein Patient hatte bis zum Zeitpunkt T_{24} keine Dosis angefordert. Der kumulative Piritramidverbrauch zeigte einen weitgehend linear ansteigenden Verlauf. Ab Zeitpunkt T_{24} ließ die Steilheit des Anstiegs des durchschnittlichen Piritramidverbrauchs nach. Dennoch war die Zunahme des kumulativen Piritramidverbrauchs zwischen den einzelnen Zeitpunkten jeweils hochsignifikant (jeweils $p < 0,0005$) (Tab. 20; Abb. 18).

PCiA					
Kumulativer Piritramidverbrauch	T_0 [mg]	T_1 [mg]	T_{24} [mg]	T_{48} [mg]	T_{72} [mg]
Mittelwert	0,00	2,02	32,50	52,37	64,13
Median	0,00	2,00	29,00	50,00	62,00
Standardabweichung	0,000	1,488	21,395	34,562	41,892
Minimum	0	0	0	2	2
Maximum	0	7	94	171	209

Tabelle 20: Kumulativer Piritramidverbrauch

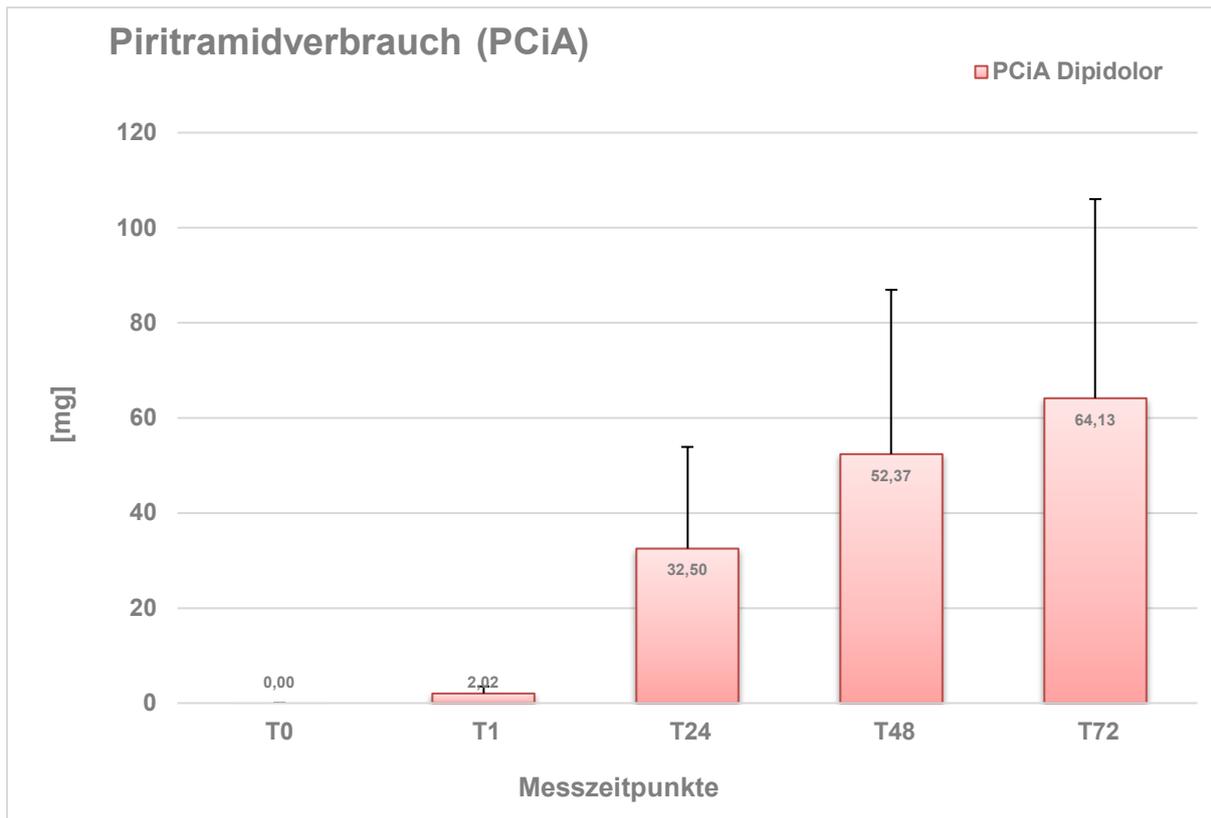


Abbildung 18: Kumulativer Piritramidverbrauch

4.6. Bewertung der Schmerztherapieverfahren

4.6.1. Patientenzufriedenheit Abschlussbewertung

Insgesamt überwogen in der Abschlussbewertung in beiden Behandlungsgruppen die zufriedenen Patienten.

Fast 2/3 der mit SSTS behandelten Patienten (65,1 %) bewerteten ihr Schmerztherapieverfahren mit der Schulnote 1 (sehr gut). Die zweithäufigste Bewertung war die Note 2 (gut). Insgesamt bewerteten 87,3 % der Patienten das Verfahren als gut oder sehr gut. 2 Patienten (3,2 %) stuften das Verfahren als „mangelhaft“ (Note 5) ein.

Die PCiA-Patienten vergaben am häufigsten die Schulnote 2, gefolgt von Note 1. Mit gut oder sehr gut bewerteten in der Summe 77,4 % der Patienten das Verfahren. Als mangelhaft bewerteten 4 Patienten ihre Schmerztherapie (Tab. 21).

Zufriedenheit Schmerztherapie (Schulnoten 1 – 6)	Note	Häufigkeit n	Prozentualer Anteil
SSTS Zalviso®	1	41	65,1
	2	14	22,2
	3	3	4,8
	4	3	4,8
	5	2	3,2
	6	0	0
PCiA Piritramid	1	19	30,6
	2	29	46,8
	3	6	9,7
	4	4	6,5
	5	4	6,5
	6	0	0

Tabelle 21: Patientenzufriedenheit Schmerztherapie (Abschlussbewertung)

Im Durchschnitt vergaben die Patienten für die Schmerztherapie mit SSTS eine Note von 1,59, bei der PCiA-Vergleichsgruppe betrug der Durchschnittswert 2,11 (Tab. 22).

Zufriedenheit Schmerztherapie	Parameter	Zufriedenheit (Skala Schulnote 1-6)
SSTS Zalviso®	Mittelwert	1,59
	Median	1,00
	Standardabweichung	1,010
	Minimum	1
	Maximum	5
PCiA Piritramid	Mittelwert	2,11
	Median	2
	Standardabweichung	1,118
	Minimum	1
	Maximum	5

Tabelle 22: Durchschnittliche Benotung der Therapieverfahren (Abschlussbewertung)

In der Bewertung ihres Schmerztherapieverfahrens gaben die mit SSTS Behandelten hochsignifikant bessere Zufriedenheitswerte an, als diejenigen mit Piritramid-PCiA ($p < 0,0005$).

4.6.2. Selbsteinschätzung Mobilität

Die subjektive Bewertung der Mobilität durch die Patienten nach Schulnoten ergab für die Patienten der SSTS-Gruppe einen Mittelwert von 1,29 (Median 1,0, SD 0,45, Minimum 1, Maximum 2), während der Mittelwert der Patienten der PCiA-Gruppe bei 2,76 (Median 3,0, SD 0,92, Minimum 2, Maximum 5) lag. So bewerteten die Patienten der SSTS-Gruppe zu fast 3/4 die Mobilität unter SSTS mit sehr gut, die restlichen Patienten der SSTS-Gruppe bewerteten ihre Mobilität unter SSTS mit gut, kein Patient benotete seine Mobilität mit befriedigend, ausreichend oder gar mangelhaft. Dem gegenüber bewertete lediglich knapp die Hälfte der Patienten der PCiA-Gruppe ihre Mobilität unter PCiA mit der Note gut, mehr als ein Drittel mit der Note befriedigend. Jeweils fünf Patienten bewerteten ihre Mobilität mit ausreichend oder mangelhaft.

Zusammenfassend bewerteten die Patienten der SSTS-Gruppe ihre Mobilität hochsignifikant besser, als diejenigen der PCiA-Gruppe ($p < 0,0005$) (Abb. 19).

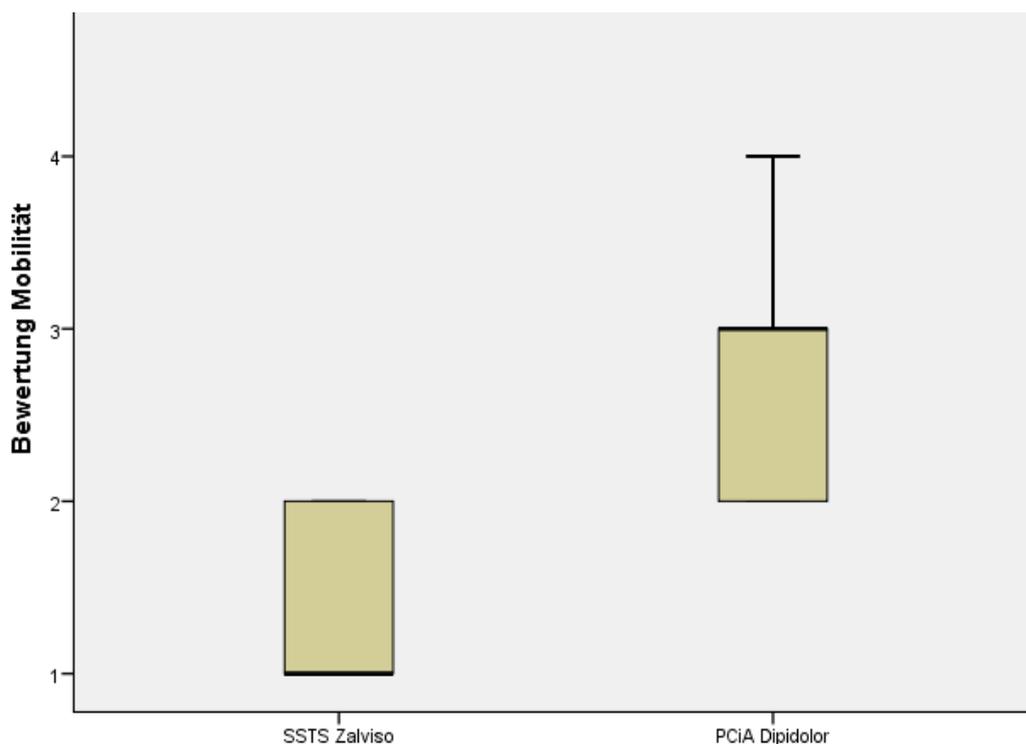


Abbildung 19: Schulnotenbewertung Mobilität

4.6.3. Handhabung

Die Patienten schätzten die Handhabung ihres PCA Verfahrens in beiden Gruppen als leicht ein. Die Befragung zur Schwierigkeit der Handhabung des jeweiligen Verfahrens ergab in der SSTS-Gruppe einen Mittelwert von 1,11 (Median 1,0, SD 0,364, Min-Max 1-3) und in der PCiA-Gruppe von 1,10 (Median 1,0, SD 0,349, Min-Max 1-3). In der Bewertung der Handhabung gab es keinen Unterschied zwischen SSTS und PCiA ($p=0,778$).

4.6.4. „Würden Sie sich noch einmal für dieses Verfahren entscheiden?“

In der SSTS Gruppe beantworteten 56 Patienten (88,9 %) der Patienten die Frage „Würden Sie sich noch einmal für dieses Verfahren entscheiden?“ mit „ja“, 7 Patienten antworteten mit „nein“. In der PCiA Gruppe beantworteten 47 Patienten (75,8 %) der Patienten die Frage „Würden Sie sich noch einmal für dieses Verfahren entscheiden?“ mit „ja“, 15 Patienten antworteten mit „nein“.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es in dieser Frage trotz des deutlichen Unterschieds keine Differenz, die in der statistischen Auswertung Signifikanzniveau erreichte ($p=0,056$).

4.6.5. Einschätzung Patientenzufriedenheit durch Stationspflegepersonal

Die Befragung des Pflegepersonals auf den Stationen ergab, dass diese nach Therapieabschluss die Zufriedenheit der Patienten unter beiden Verfahren überwiegend mit gut oder sehr gut beurteilten.

Die Patienten der SSTS-Gruppe wurden vom Pflegepersonal als überwiegend sehr zufrieden (54 %) eingeschätzt. Kein Patient wurde mit mangelhafter oder gar ungenügender Zufriedenheit eingeschätzt. Die durchschnittliche Zufriedenheit wurde mit 1,60 (Median 1,0, SD 0,773, Min-Max 1-4) eingestuft.

Die Patienten der PCiA-Gruppe wurden vom Pflegepersonal als überwiegend zufrieden (58 %) eingeschätzt, 17,7 % als sehr zufrieden. 6 Patienten (9,7 %) wurden mit mangelhafter, kein Patient mit ungenügender Zufriedenheit eingeschätzt. Die durchschnittliche Zufriedenheit wurde mit 2,31 (Median 2,0, SD 1,125, Min-Max 1-5) eingestuft.

Die Bewertungen der Patientenzufriedenheit durch die Pflegekräfte ergab eine hochsignifikant bessere Einschätzung der Personen mit SSTS-Therapie, als bei denjenigen mit PCiA-Regime ($p < 0,0005$).

5. Diskussion

5.1. Klinisch-medizinische Relevanz der Untersuchung

Im Jahr 2017 wurden in den deutschen Krankenhäusern laut Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes insgesamt 18.866.846 operative Eingriffe durchgeführt ⁸⁶. Da die meisten operativen Prozeduren postoperativ mit behandlungsbedürftigen Schmerzen einhergehen, ist die postoperative Schmerzbehandlung eine täglich viele tausend Male angewandte Therapieform ¹⁶. Ein juristischer Anspruch der Patienten auf ein adäquates, möglichst wirksames und nebenwirkungsarmes Verfahren ist heutzutage unstrittig, diesem Anspruch gerecht zu werden ist fester Bestandteil des ärztlichen Selbstverständnisses geworden. Dabei soll die Schmerzbehandlung die Lebensqualität verbessern, möglichst den Heilungsprozess beschleunigen, das Risiko für postoperative Komplikationen senken und die Chronifizierung von Schmerzen verhindern ⁸⁷. Die Behandlung operationsbedingter Schmerzen wird dabei als eine gemeinsame Aufgabe von Operateuren und Narkoseärzten verstanden. Gemäß einer Vereinbarung des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten mit dem Berufsverband Deutscher Chirurgen aus dem Jahr 1992 ist, soweit nicht ausdrücklich anders vereinbart, der Anästhesist für die Schmerztherapie in Aufwachräumen und auf anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen zuständig, der Chirurg verantwortet die Schmerztherapie auf den Bettenstationen seiner Abteilung ⁸⁸. Im Jahr 2019 wurde diese Vereinbarung aktualisiert, um damit auf aktuelle Studienerkenntnisse, Leitlinienempfehlungen und interprofessionell etablierte Verfahren komplexer Akutschmerzbehandlung einzugehen ⁸⁹. Besonders für Operationen mit erwartbar hohem postoperativem Schmerzmittelbedarf wird die Einführung eines ärztlich geleiteten interdisziplinären Schmerzdienstes gefordert und dessen Organisationsrahmen, Strukturen, notwendige Ressourcen und Delegierbarkeiten skizziert.

Im Jahr 2017 wurde auf dem Deutschen Schmerzkongress festgehalten, dass bei den Aufgaben von klinischen Schmerzdiensten einige von besonderer Bedeutung seien. Dabei handele es sich um die Durchführung und Betreuung invasiver Verfahren der

Schmerztherapie, sowie die konsiliarische Beratung und schmerztherapeutische Mitbehandlung auf Bitte der behandelnden Ärzte⁹⁰. Diese Definition macht deutlich, dass sich die ursprünglich im perioperativen Bereich angesiedelte Tätigkeit eines Akutschmerzdienstes mehr und mehr auf die spezialisierte Behandlung komplexer Schmerzprobleme im gesamten Krankenhaus verlagert. Unter diesem Aspekt wurde auf der Veranstaltung auch der zuvor gebräuchliche Begriff des Akutschmerzdienstes kritisch hinterfragt und der allgemeinen, aber zutreffenderen Bezeichnung „Schmerzdienst“ der Vorzug gegeben.

Mit der Etablierung des Konzeptes der sogenannten „*Pain Nurse*“, einer auf Schmerztherapie spezialisierten Pflegefachkraft, wird eine Brücke zwischen Patienten, Stationspflege, Schmerztherapeuten und Ärzten der Betten führenden Abteilungen geschlagen und damit die Interdisziplinarität der Schmerzdienste unterstrichen.

Seit der Veröffentlichung des Nationalen Expertenstandards „Schmerzmanagement in der Pflege bei akuten und tumorbedingten chronischen Schmerzen“ im Jahr 2005 wurden zunehmend pflegerische Schmerzexperten ausgebildet. Allerdings waren die Empfehlungen dieses Expertenstandards laut einer Umfrage aus 2015 lediglich bei gut einem Drittel (36,1%) der antwortenden Krankenhäuser umgesetzt, obwohl nach Angaben der jeweiligen Fortbildungsinstitute bis dahin bereits mehr als 10.000 Pflegenden im Schmerzmanagement fortgebildet worden waren⁹¹.

Um die synonym benutzten Begriffe der *Pain Nurse* oder *Algesiologischen Fachassistenz* oder *Pain Care Manager* zu vereinheitlichen, wird seitens der Deutschen Schmerzgesellschaft empfohlen, zukünftig – wie auch in der internationalen Literatur verbreitet – den Begriff des *Pflegerischen Schmerzexperten (PSE)* (m, w, d) zu bevorzugen⁹¹.

Der *PSE* soll mit Hilfe einer fundierten Ausbildung, die weit über die übliche Tätigkeit eines Gesundheits- und Krankenpflegers hinaus geht in die Lage versetzt werden, eine vielfach noch bestehende fachliche und organisatorische Lücke in der Patientenversorgung zu schließen. Grundsätzlich erfordert diese Aufgabe eine hohe fachliche und auch kommunikative Kompetenz, da der *PSE* als wichtigster direkter Ansprechpartner der Patienten innerhalb des Schmerzmanagements gilt.

Im modernen Verständnis eines Schmerzdienstes erfüllt ein PSE nicht mehr nur die Aufgabe, in der Akutschmerztherapie komplexe Verfahren wie Schmerzkatheter oder patientenkontrollierte Verfahren zu versorgen, auch wenn diese Aufgaben noch in ca. 80% der Kliniken den Arbeitsschwerpunkt eines APS bilden ⁹⁰. PSE untersuchen Patienten und führen Schmerzanalysen durch. Hierbei spielt die regelmäßige Schmerzmessung und -dokumentation eine wichtige Rolle. Anhand deren Ergebnissen wird eine Diagnosestellung und die ärztliche Verordnung von Therapiemaßnahmen unterstützt und abgesichert. Die Therapiepläne umfassen nicht nur die medikamentöse Behandlung, sondern beispielsweise auch Physiotherapie. Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen werden über die Ursachen ihrer Schmerzen informiert und legen zusammen mit den Ärzten individuell abgestimmte Behandlungsziele fest ⁹².

Um die adäquate Versorgung der Patienten sicherzustellen, sollten oben beschriebene Versorgungsstrukturen rund um die Uhr an 7 Tagen in der Woche zur Verfügung stehen ⁹³.

Eine Arbeit von Gerbershagen et. al. ¹⁶ untersuchte operative Eingriffe hinsichtlich ihrer typischen postoperativen Schmerzintensität. Unter den 40 Prozeduren mit der höchsten Schmerzintensität waren allein 22 orthopädische Eingriffe aufgeführt. Operationen der Orthopädie und Unfallchirurgie zählen somit zu den schmerzhaftesten Eingriffen überhaupt ¹.

Vorliegende Studie analysiert ein etabliertes und ein neuartiges Verfahren der Schmerztherapie nach endoprothetischem Ersatz des Kniegelenks. Aus vielen Publikationen, aber auch aus klinischer Erfahrung ist bekannt, dass dieser Eingriff bei Patienten in den ersten Tagen nach der Operation sehr häufig ein hohes Schmerzniveau verursacht ¹⁶. Da die systemische Analgetikagabe nach Knie-TEP-Operation meist hohe Wirkstoffdosen erfordert und bezüglich der Analgesie regionalen Verfahren gegenüber unterlegen ist, empfiehlt die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2009 mit einem GoR A bei dieser Operation kontinuierliche Blockaden mit Lokalanästhetika an N. ischiadicus und/oder N. femoralis/saphenus, ggf. als Katheterverfahren ¹². Die kontinuierliche Blockade nur eines Nerven (z.B. N. femoralis) führt nicht selten zu einer

insuffizienten Analgesie, da auch N. obturatorius und N. ischiadicus an der Schmerzleitung nach Knie-Endoprothetik beteiligt sind ³⁶. Eine selektive Blockade ausschließlich schmerzleitender Anteile gemischter peripherer Nerven ist bisher nur ansatzweise möglich, so dass mit der Schmerzlinderung bei diesen Verfahren immer auch eine gewisse motorische Blockade vergesellschaftet ist. Diese kann zu schlechterer Mobilisierbarkeit und erhöhtem Sturzrisiko bei den Patienten führen und wird deshalb besonders von den Operateuren kritisch gesehen ⁹⁴. Die Invasivität mit potentielltem Infektionsrisiko durch den Katheter und die Behinderung freier Bewegung der Patienten durch die notwendige Verbindung mit einer Medikamentenleitung sind weitere Nachteile dieser Methode. Sie wird außerdem häufig durch die Patienten abgelehnt, da diese das Auftreten der im Aufklärungsgespräch zu erwähnenden möglichen Nervenschäden fürchten.

Als Alternative empfiehlt die Leitlinie mit GoR A die intravenöse patientenkontrollierte Bolustherapie mit einem Opioid ¹³. Intravenöse PCA-Verfahren wurden seit ihrer klinischen Einführung in der vorletzten Dekade des 20sten Jahrhunderts zunehmend in Studien geprüft, validiert und weiterentwickelt. Die PCiA mit einem stark wirksamen Opioid genießt bei den von Schmerzdiensten betreuten Patienten eine hohe Akzeptanz ¹⁰. Nach wie vor bleibt aber die Anwendung des Verfahrens aufwändig, vor allem im Hinblick auf die notwendigen personellen Ressourcen. Sie ist dazu mit eigenen methodenspezifischen Gefahren verbunden. Zu diesen gehören die Fehlbedienung der Medikamentenpumpe, beispielsweise mit versehentlicher Benutzung des Pumpendruckknopfs an Stelle des Pflegepersonalklingelknopfs. Eine weitere bekannte Fehlerquelle ist das Auslösen der Pumpe durch eine dritte Person. Programmierfehler mit konsekutiv falscher Dosisabgabe, Fehler beim Befüllen der Medikamentenreservoirs mit z.B. der falschen Konzentration, Diskonnektion des Infusionssystems, Hautinfektionen, Vaskulitis und Verschluss der peripheren Vene, paravenöse Infusionen, Behinderung der Patientenbeweglichkeit durch Infusionssysteme und Vieles mehr sind beschrieben und kommen im klinischen Alltag immer wieder vor ⁹⁵⁻⁹⁸.

SSTS erweitert daher mit seiner Non-Invasivität das Spektrum opioidbasierter postoperativer Schmerztherapieverfahren in einer Weise, die den Patienten einige

Nachteile der klassischen intravenösen Opioid-PCA ersparen könnte. Sicherheit, Wirksamkeit und Patientenakzeptanz werden durch die aktuelle Studienlage bestätigt^{33,55,99}. Unklar ist bisher, ob bei potentiell schmerz- oder auch therapiebedingt immobilisierenden Operationen wie der Knie-TEP SSTS verglichen mit dem „Golden Standard“ der intravenösen PCA statistisch signifikante Vorteile bieten könnte. In Anbetracht der sich daraus möglicherweise ergebenden Verbesserungsmöglichkeiten in der Therapie des Schmerzes nach Knie-Endoprothetik ist vorliegende Studie von hoher medizinischer und klinischer Relevanz.

5.2. Studienmethodik

Die ausgewerteten schmerztherapeutischen Methoden entsprechen den etablierten Standards der postoperativen Schmerztherapie^{34,100-102}. Die Behandlungsunterlagen derjenigen Patienten, die im Untersuchungszeitraum im Vorgespräch zur Knie-TEP-Operation die postoperative Schmerzbehandlung mit einem PCA-Verfahren der kontinuierlichen peripheren Nervenblockade vorgezogen hatten, wurden bei Fehlen der Ausschluss- und Vorliegen der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Diese Kriterien entsprachen denen, die auch international in Studien mit Opioiden zur postoperativen Schmerzbehandlung standardmäßig angewandt werden^{100,103,104}. Eine Selektion anhand anderer Kriterien erfolgte nicht. Die Operationen führte bei allen Patienten derselbe orthopädische Oberarzt durch. Hierdurch konnte im Nachhinein ein sich aus dem Operationsvorgehen ergebender BIAS mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden.

Der SSTS-Tablettenapplikator ist herstellerseitig fest vorprogrammiert. Veränderungen des 20-minütigen Sperrintervalls, der je Anforderung und insgesamt abzugebenden Tablettenanzahl oder der maximalen Behandlungsdauer von 72 Stunden sind bauartbedingt ausgeschlossen. Damit ausschließlich die Patienten selbst in der Lage sind, das System zu aktivieren, bekommen diese zusätzlich ein mit einem Chip versehenes Daumenpflaster aufgeklebt^{97,99,101}. Bei der im Rahmen der Studie für die patientenkontrollierte intravenöse Piritramid-Gabe verwendete Spritzenpumpe sind grundsätzlich sehr individuelle Programmiermöglichkeiten vorgesehen, diese wurden jedoch nicht genutzt, da es einen festen Abteilungsstandard

für die PCiA gab. Dieser beinhaltete eine relativ kleine Piritramid-Einzeldosis (1 mg) kombiniert mit einer ebenfalls kurzen Sperrzeit (5 Min.). Diese Kombination ermöglicht es den Patienten, sich durch häufigere kleine Wirkstoffdosen exakt an den individuellen Bedarf „heranzutitrieren“. Dadurch können sowohl Unter- als auch Überdosierungen individuell besser vermieden, und die Frequenz des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen gesenkt werden. Ein derartiges Therapieregime kommt auch in einigen anderen PCiA-Studien mit Piritramid zur Anwendung und führt dadurch zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse ^{105,106}.

Nach seiner Markteinführung im Jahr 1961 entwickelte sich Piritramid in Deutschland rasch zum Standardopioide für die postoperative und posttraumatische Analgesie ¹⁰⁷. Umfragen von Stamer (2002) und Lassen (2013) ergaben, dass Piritramid in 97,3 % bzw. 92,2% der befragten deutschen Kliniken das Analgetikum der Wahl zur PCiA darstellt ^{47,108}.

Der Untersuchungszeitraum des postoperativen Schmerztherapievergleichs ist methodisch bedingt auf 72 Stunden begrenzt, da sich einerseits das SSTS nach 72 Stunden automatisch abschaltet, und andererseits nach den Standards des ASD der Untersuchungsklinik bei der PCiA mit Piritramid nach dieser Zeit auf eine orale Schmerztherapie umgestellt wird. Die Krankenhausentlassung der Patienten nach Knie-TEP wird in der Regel für den 4. bis 5. postoperativen Tag angestrebt.

Die schmerztherapeutische postoperative Betreuung sämtlicher PCA-Patienten dieser Untersuchung wurde vom anästhesiologisch geleiteten Schmerzdienst des Studienkrankenhauses korrekt nach den Inhalten des OPS 8-919 geleistet und die dabei standardmäßig erhobenen Daten dokumentiert. Im Jahr 2015 forderten Pogatzki-Zahn und Meissner in einem Artikel zum Status Quo der postoperativen Schmerztherapie in Deutschland, dass Patienten, die ein PCA-Verfahren mit hochpotenten Opioiden erhalten, von speziell ausgebildetem Personal betreut werden sollten¹⁰⁹. Dadurch sei das frühzeitige Erkennen von Nebenwirkungen und letztlich die Patientensicherheit besser zu gewährleisten. Auch diese Strukturforderung wird vom Schmerzdienst dieser Studie erfüllt.

5.3. Gegenwärtiger Stand vergleichbarer Studien

Diejenigen internationalen Publikationen, die für die Diskussion der Ergebnisse dieser hier vorliegenden Arbeit herangezogen werden können, sind insofern limitiert, als SSTS in Europa erst im September 2015 zugelassen wurde und ab April 2016 für den deutschen Markt verfügbar war. Bis heute gibt es keine Zulassung durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA, so dass aus den USA bis dato lediglich die Zulassungsstudien vorliegen ^{32-34,59,99,101,110,111}. SSTS ist bisher nur in Europa zugelassen.

Ein Review von Giaccari et al. aus dem Jahr 2020 stellt die Studien zusammen, die von 2000-2019 publiziert wurden ¹¹². Ziel dieses Reviews war es, in einer systematischen Literaturrecherche die Effektivität und Sicherheit von SSTS in der Behandlung von moderaten bis starken akuten postoperativen Schmerzen im Krankenhaus zu untersuchen. Insgesamt wurden 18 Studien gefunden, von denen zwei ausgeschlossen wurden, da sie keine Zielkriterien definiert hatten. Letztendlich wurden 16 Studien eingeschlossen, die SSTS bei 2311 Patienten evaluiert hatten. Mit mindestens 70% war die Patientenzufriedenheit bei den SSTS-Patienten sehr hoch. 7 dieser Studien sind für die Diskussion dieser Arbeit von besonderem Interesse, da sie als Vergleichsstudien ebenfalls bei orthopädischen Operationen, insbesondere bei großem Gelenkersatz, durchgeführt wurden ^{34,97,101,113-115}.

In einer der Publikationen verglichen Melson et. al. in einer randomisierten, Verumkontrollierten, offenen Phase3-Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppendesign insgesamt 357 Patienten (SSTS = 177 Patienten, Morphin-PCiA = 180 Patienten) an 26 US-amerikanischen Zentren. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten nach elektiven Gelenkersatzoperationen an Knie und Hüfte, sowie Patienten, die sich einem elektiven großen Abdominaleingriff unterzogen. Es wurden SSTS (15 µg Sufentanil s.l., 20-minütige Sperrzeit) mit Morphin (1 mg i.v., 6-minütige Sperrzeit) in der postoperativen Schmerztherapie gegeneinander verglichen ¹⁰¹. Die Autoren konnten in dieser Studie zeigen, dass die Patienten unter SSTS einen schnelleren Wirkungseintritt angaben, als unter der PCiA mit Morphin. Unter SSTS wurde weiterhin eine signifikant stärkere Schmerzreduktion nach ein, zwei und 4 Stunden Behandlungsdauer festgestellt. Insgesamt zeigte sich das nichtinvasive PCA-System

mit sublingualem Sufentanil im Vergleich zur Morphin-PCiA sowohl in der Bewertung durch die Patienten selbst, als auch in der Einschätzung von Wirksamkeit und Handhabbarkeit durch das medizinische Fachpersonal der Krankenstationen als signifikant überlegen ¹⁰¹.

Die übrigen 9 Studien des Reviews wurden bei Thorakotomien, offenen abdominalchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Eingriffen oder Herniotomien durchgeführt und nicht gegen PCiA verglichen. Insofern lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation nicht zuverlässig mit denen der zuletzt erwähnten 9 Studien vergleichen.

Erweitert man die systematische Literaturrecherche um die Jahre 2020 und 2021, ergibt die Suche 9 Veröffentlichungen zu sublingualem Sufentanil im Jahr 2020, von denen 5 Publikationen, Kommentare oder Reviews, so wie das oben erwähnte Review von Giaccari ¹¹², waren. Damit wird die Liste der Publikationen zu Studien über das sublinguale Sufentanil um 3 Publikationen aus dem Jahr 2020 ergänzt ¹¹³⁻¹¹⁵. Eine 4. Arbeit aus dem Jahr 2020 ⁹⁷ wurde bereits im Review von Giaccari erwähnt, da sie im Oktober 2019 als elektronische Publikation vorlag. Im laufenden Jahr 2021 wurden ein Review und 4 weitere Studien zu sublingualem Sufentanil veröffentlicht ¹¹⁶⁻¹²⁰.

Diese aktuellen Studien sind in vielen Gesichtspunkten nicht mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Die Gruppen um Porela und Leiman verglichen die PCA mit SSTS und einer Einzeldosis von 15 µg mit der relativ neuen Darreichung von 30 µg Sufentanil durch „Healthcare Professionals“ ^{114,117}. Die Studien von Amson, Thangaraju und Scardino waren nicht als Vergleichsstudien angelegt und schlossen verschiedene Operationen aus der Thorax- und Wirbelsäulenchirurgie oder Orthopädie ein ^{115,116,119}. Van Tittelboom wählte als Vergleichsverfahren die in Deutschland kaum genutzte Pflegepersonal-kontrollierte kontinuierliche intravenöse Morphingabe ¹²⁰. Noel verglich die 2-mal tägliche Gabe von 10 mg Oxycodon mit SSTS bei Kniegelenkersatz. Unter SSTS hatten 83,9 % der Patienten eine gute oder exzellente Schmerzlinderung erfahren, gegenüber 52,9 % in der Oxycodon-Gruppe (p=0,007). Daraus zogen die Untersucher den Schluss, dass die Schmerztherapie mit SSTS keinen signifikanten Vorteil zum Vergleichsverfahren mit Oxycodon bot ¹¹³.

5.4. Ergebnisse der Untersuchung

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei den demographischen Werten zwischen beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede vorhanden waren, die einer Vergleichbarkeit zwischen ihnen entgegenstehen. Auch bezüglich Lebensalter, Körpergröße, Gewicht und Schwere der Vorerkrankungen (ASA-Klassen) waren die Kollektive vergleichbar. Da Personen weiblichen Geschlechts sowohl bei den mit SSTS, als auch bei den mit PCiA behandelten Patienten etwas häufiger waren, ließ sich auch bei der Geschlechtsverteilung keine signifikante Unterschiedlichkeit detektieren.

Der typische Patient beider Auswertungskohorten ist weiblich, jünger als 65 Jahre, weitgehend gesund (ASA 2) und leicht übergewichtig (BMI = 28). Auch in den 16 oben angeführten Studien mit insgesamt 2311 Patienten ist der überwiegende Anteil weiblich (62 %) und durchschnittlich 55,5 Jahre alt ¹¹².

Dass die Studienergebnisse auch für Patientengruppen mit überwiegend männlichen, älteren oder diversen Personen gelten liegt zwar nahe, sollte aber durch weitere Studien bestätigt oder widerlegt werden, zumal es Hinweise darauf gibt, dass der Bedarf an sublingualem Sufentanil bei der Behandlung älterer Patienten geringer ausfallen könnte ¹²¹.

Die Vitalparameter waren bei allen Patienten der hier vorliegenden Arbeit im Normalbereich und wiesen nur wenige Auffälligkeiten auf.

Der durchschnittliche systemische Blutdruck war in beiden Gruppen normoton und unterschied sich auch nicht zwischen den beiden Gruppen. Nachdem er zwischen den Erhebungszeitpunkten T₀ und T₁ zunächst in beiden Gruppen abfiel, stieg er bis zum Zeitpunkt T₂₄ wieder an. Bemerkenswerterweise entspricht dies auch dem Verlauf der durchschnittlichen Schmerzintensitäten unter beiden Behandlungsregimen. Die dokumentierten Schmerzintensitäten zwischen den Zeitpunkten T₀ und T₁ fielen zunächst in beiden Gruppen ab, und stiegen danach bis zum Zeitpunkt T₂₄ wieder an. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass die beiden Variablen Schmerzintensität und systolischer Blutdruck auch in dieser Untersuchung zueinander in Abhängigkeit

stehen, da ein höheres Schmerzniveau physiologisch über eine gesteigerte Sympathikusaktivität auch den Blutdruck steigert.

Die Werte für die Herzfrequenz waren im Mittel an allen Messzeitpunkten normal und unterschieden sich zwischen den Therapiegruppen nicht. Es fiel jedoch auf, dass zwischen T_0 und T_1 trotz einer signifikanten Reduktion der gemessenen Schmerzintensitäten eine Zunahme der mittleren Herzfrequenz in beiden Gruppen auftrat. Als Erklärung scheint der mit einem höheren Wachheitsgrad einhergehende Wirkungsverlust der intraoperativ verabreichten Anästhetika plausibler zu sein, als eine direkte Auswirkung der begonnenen Sufentanil- bzw. Pritramidgabe. Da ein zunehmender intravasaler Volumenmangel konsequent therapiert wurde, könnte dieser Befund auch ein Beleg dafür sein, dass bei Erwachsenen die Herzfrequenz durch Änderungen der empfundenen Schmerzstärke nur wenig beeinflusst wird, und hauptsächlich der mittlere arterielle Blutdruck reagiert. Dies deckt sich auch mit der Beobachtung, dass erwachsene Patienten beim Abflachen einer Vollnarkose zunächst einen Blutdruckanstieg bei unveränderter Pulsfrequenz zeigen. Bei kleinen Kindern beobachtet man hingegen regelhaft auch einen gleichzeitigen Herzfrequenzanstieg.

Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung war in beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Behandlungsdauer im normoxischen Bereich. Während sie in der SSTS-Gruppe bis zum Zeitpunkt T_{48} signifikant (T_{24} nach T_{48}) anstieg, fiel sie in der PCiA-Gruppe bis zum Zeitpunkt T_{48} leicht ab, sodass sich beide Gruppen im Verlauf bezüglich dieses Parameters signifikant unterschieden. Dieser Unterschied war allerdings ausschließlich am Zeitpunkt T_{48} feststellbar.

Ob dies auch in anderen vergleichbaren Studien der Fall war, lässt sich nicht verifizieren, da es keine vergleichbaren Studien gibt, die parallel zur Schmerztherapie die Vitalparameter als „*outcome*“-Kriterium untersucht haben. Es wurden lediglich Hypotension oder Abfall der Sauerstoffsättigung als Nebenwirkungen der Schmerztherapie pauschalisiert erfasst. In 8 Studien wurden insgesamt 54 Fälle von reduzierter Sauerstoffsättigung dokumentiert, wobei als Sauerstoffsättigungsabfälle ein Wert von ≤ 95 % mit oder ohne zusätzlichen Sauerstoff betrachtet wurde. 54 Fälle

von insgesamt 2311 Patienten entsprechen 2,3 % bzw. 5,6 % der insgesamt dokumentierten Nebenwirkungen ¹¹².

Über Hypotension als Komplikation wurde in nur 3 Studien berichtet ^{32,34,101}. Sie stellte mit einem Auftreten bei 1,2 % der 2311 Patienten bzw. einem Anteil von 2,9 % der ausgewerteten Nebenwirkungen einen seltenen Befund dar. Auch bezüglich dieses Parameters besteht ein Manko der vorliegenden Arbeit darin, dass die Anzahl der Patienten mit Auftreten einer Hypotension nicht benannt werden kann. Für statistisch verlässliche vergleichende Aussagen mit den vorliegenden SSTS-Studien wären allerdings wahrscheinlich die notwendigen Patientenzahlen nicht zu erreichen gewesen.

Für eine effektive postoperative Analgesie ist wichtig, dass die erreichte Schmerzreduktion sowohl in Ruhe, als auch bei Bewegung gemessen wird, da sehr große Unterschiede im Schmerzniveau zwischen diesen Bedingungen vorhanden sein können. Aus diesem Grund fanden die Messungen des Schmerzdienstes an den Messzeitpunkten routinemäßig unter Ruhebedingungen und aktiver Mobilisierung statt.

Zum Zeitpunkt T_0 ergab die Messung des Ruheschmerzes in der SSTS-Kohorte einen durchschnittlichen Skalenwert von 2,7, in der PCiA-Kohorte wurde ein Wert von 2,4 gemessen. Diese Werte waren somit nicht signifikant unterschiedlich. Während der ersten 60 Minuten der jeweiligen Analgesieverfahren ergab sich für jede Patientengruppe zunächst eine Reduktion der gemittelten Ruheschmerzintensitäten. In der SSTS-Gruppe war dieser Abfall sehr signifikant von NRS = 2,7 auf NRS = 2,2. In der PCiA-Gruppe ging der Wert von NRS = 2,4 auf NRS = 2,0 zurück. Anschließend wurden die Patienten auf die Normalstation verlegt und konnten dort die jeweilige patientengesteuerte Schmerztherapie eigenhändig mit ihrer gewählten Behandlungsmethode fortsetzen. Darunter kam es bei beiden Behandlungsformen innerhalb der nächsten 23 Stunden (T_1 – T_{24}) zu einem Anstieg der durchschnittlich gemessenen Schmerzscores.

Diese vorübergehende Zunahme der Schmerzintensität ist erklärbar durch Patienten, die in eine analgetische Versorgungslücke geraten sind, da sie die Bedienung ihrer

Pumpensysteme zunächst nicht ausreichend beherrschten und damit die Möglichkeiten der Bolusapplikation im Einzelfall inadäquat nutzten. Alternativ oder additiv könnte eine gesteigerte Anforderung an die Mobilität, nicht zuletzt durch die Physiotherapie am Morgen des 1. postoperativen Tages, die zu stärkeren Schmerzen auch in Ruhe führte, ursächlich sein. Auch eine anfangs nachwirkende stärkere Analgesie, sowohl aus der Narkose als auch der initialen Schmerztherapie im Aufwachraum, die zunehmend abgeklungen ist, könnte die beobachtete Zunahme der Schmerzscores erklären.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Ruheschmerzintensität bis zum Zeitpunkt T₇₂. Diese war innerhalb der SSTS-Gruppe als hochsignifikant bzw. sehr signifikant, in der PCiA-Gruppe graduell minimal geringer ausgeprägt, als sehr signifikant bzw. signifikant einzustufen. Auch wenn es scheint, dass die Schmerzreduktion innerhalb der SSTS-Gruppe deutlicher war, gab es an den einzelnen Zeitpunkten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. So lag die durchschnittliche Schmerzintensität in Ruhe zum Abschluss der Therapie in beiden Gruppen jeweils bei NRS=1,2. Ob diese kontinuierliche Reduktion der Schmerzintensität allein auf das jeweilige PCA-Verfahren zurückzuführen ist, oder es sich ebenfalls wesentlich um eine physiologische Abnahme der Schmerzintensität innerhalb der ersten drei Tage nach der Operation durch einen fortschreitenden Heilungsprozess handelt, kann aus den Daten der vorliegenden Untersuchung nicht entschieden werden.

Zusammenfassend kann jedoch festgestellt werden, dass sowohl SSTS als auch die PCiA mit Piritramid zur Reduktion der Schmerzintensität in Ruhe geeignet und effizient sind. Beide führten bei den Patienten der Behandlungsgruppen über 72 Stunden kontinuierlich zu einer effizienten und signifikanten Schmerzreduktion. Dieser Befund wird auch durch andere Studien belegt, die sublinguales Sufentanil oder intravenöses Piritramid für die postoperative Schmerztherapie nach Knie-TEP eingesetzt haben ^{34,35,101,106,113,122}.

Die Ruheschmerzintensität, im weiter oben bereits erwähnten Review ¹¹² auf NRS Werte normalisiert, lag bei allen Teilnehmern der SSTS-Gruppe bei $NRS \leq 4$ innerhalb

der ersten 24 Stunden. Nur die Untersuchung von van Veen ³⁵ berichtet über NRS=5 nach 12 Stunden und NRS=4,5 nach 24 Stunden, wobei dies die höchste Schmerzintensität bei SSTS Patienten war, die in allen Studien berichtet wurde. So war in der Studie von Dransart die NRS=2 nach 24 Stunden ¹²³, bei Meijer NRS=3,6 nach 24 Stunden ¹²⁴, bei Pogatzki- Zahn NRS=3,0 nach 24 Stunden ⁹⁷ und bei Scardino NRS= 2,0 nach 24 Stunden ³⁶. Alle Teilnehmer hatten eine Schmerzintensität von NRS≤4 nach 48 Stunden ¹¹².

In der hier vorliegenden Arbeit lag die Schmerzintensität in beiden Gruppen bei NRS≤4 innerhalb der ersten 24 Stunden, bei NRS≤3 innerhalb der ersten 48 und bei NRS≤2 nach 72 Stunden. Auch in der Studie von Pogatzki-Zahn war die Schmerzintensität nach 72 Stunden bei NRS≤2 (1,8±1,6) ⁹⁷.

Ob der bis zum Zeitpunkt T₂₄ beobachtete Anstieg der Schmerzintensität zukünftig abgemildert werden könnte, indem die Patienten intensiver auf ihr PCA-Verfahren geschult werden und der Schmerzdienst zur Unterstützung in der ersten Phase häufiger visitiert, müsste in einer gesonderten Anwendungsbeobachtung geklärt werden. Dass Handhabungsschwierigkeiten, Unterversorgung, Patientenzurückhaltung und abklingende Analgesie aus dem Aufwachraum dadurch zumindest zu großen Teilen ausgeglichen werden könnten, liegt nahe.

Der Verlauf der Schmerzintensität bei Bewegung zeigt eine ähnliche Entwicklung, wie der Verlauf der Schmerzintensität in Ruhe. Auffallend ist allerdings, dass dabei die Patienten zum Zeitpunkt T₀ zwischen den Gruppen unterschiedliche Ausgangswerte hatten. In der SSTS-Gruppe war der Wert mit NRS=3,9 signifikant höher als in der PCiA-Gruppe mit NRS=2,9. Warum die Patienten unter PCiA auf die Frage zur Schmerzintensität bei Bewegung, noch bevor es überhaupt zum Start eines der beiden PCA Verfahrens gekommen war, durchschnittlich geringere Schmerzen angaben, als diejenigen der SSTS-Gruppe bleibt spekulativ. Der Befund kann weder durch unterschiedliche demographische Daten noch durch unterschiedliche Behandlungsmodalitäten erklärt werden. Intraoperative repetitive Opioidgaben wurden im Rahmen der Studie nicht quantifiziert. Ob es dabei in der PCiA-Gruppe deutlich höhere intraoperative Fentanyl Dosen mit konsekutivem Überhang in der frühen

postoperativen Phase gab, wurde nicht untersucht. In diesem Fall wären mit einiger Wahrscheinlichkeit auch signifikante Unterschiede bei Ruheschmerz und opioidtypischen Nebenwirkungen wie Nausea, Vomitus und Sedierung am Zeitpunkt T_0 zu erwarten. Die Befunde dazu waren jedoch uneinheitlich und weit entfernt von statistischer Signifikanz.

Den gesamten Verlauf des Bewegungsschmerzes betrachtend ist festzustellen, dass SSTS und Piritramid-PCiA gleichermaßen zur Reduktion der Schmerzintensität bei Bewegung geeignet und effizient sind. Bis auf die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen am Zeitpunkt T_0 unterschieden sich die Gruppen nicht.

Der durchschnittliche kumulative Sufentanilverbrauch summierte sich von 0 μg zum Zeitpunkt T_0 auf 619 μg zum Zeitpunkt T_{72} .

In vergleichbaren Studien lag die kumulative Dosis von Sufentanil bei einer SSTS nach 24 Stunden im Durchschnitt bei 190,74 μg . Dies würde auf 72 Stunden hochgerechnet einer kumulativen Dosis von 572 μg Sufentanil entsprechen. Während in der Untersuchung von Dransart et al.¹²³ die kumulative Dosis nach 24 Stunden bei knapp 150 μg lag, lag sie in der Studie von Pogatzki-Zahn et al.⁹⁷ bei knapp 200 μg , in der Studie von Meijer et al.¹²⁴ bei knapp 300 μg und in der Studie von Jove et al.³⁴ sogar bei etwas über 300 μg innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation.

Der durchschnittliche kumulative Piritramidverbrauch stieg in der PCiA-Gruppe von 0 mg zum Zeitpunkt T_0 auf 64 mg zum Zeitpunkt T_{72} . Dass diese durchschnittlichen Dosierungen, auch zu den einzelnen Zeitpunkten betrachtet, äquipotenten Dosierungen entsprechen, kann nicht ohne weiteres postuliert werden. Sublinguale und intravenöse Applikation weisen sowohl im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit, als auch Pharmakodynamik und Pharmakokinetik erhebliche Unterschiede auf, die sich nicht ohne weiteres miteinander vergleichen lassen. Um die in den Gruppen benötigten Dosierungen auf der Basis bekannter pharmakologischer Daten ins Verhältnis zu setzen, sind folgende Parameter maßgeblich:

Für die Wirkstärke von Morphin besteht ein Verhältnis oraler zu intravenöser Applikation von 1:3^{57,125}. Die Bioverfügbarkeit des Sufentanils beträgt nach

sublingualer Gabe ca. 59 %, bei einer analgetischen Potenz gegenüber intravenös gegebenem Morphin von im Mittel 750:1 (Literaturangabe 500-1000:1) ⁵⁹.

619 µg Sufentanil s.l. entsprächen einer intravenösen Dosis von 365 µg Sufentanil und ca. 274 mg intravenös, oder 822 mg oral verabreichten Morphins.

274 mg Morphin i.v. entsprächen 381 mg Piritramid i.v. (analgetische Potenz ca. 0,72). Die Patienten der PCiA Gruppe wiesen einen durchschnittlichen Piritramidverbrauch von 64 mg in 72 Stunden auf. Gemessen am rechnerischen Äquivalent wäre dies einem Bedarf von ca. 104 µg Sufentanil sublingual gleichzusetzen.

Dieser Wert liegt auffällig weit unter dem der tatsächlich benötigten 619 µg Sufentanil bis zum Zeitpunkt T₇₂ in der SSTS-Gruppe. Die Werte sind allerdings etwas plausibler, wenn man bei den Berechnungen in Betracht zieht, dass die Bioverfügbarkeit von Sufentanil bei wiederholter sublingualer Gabe auf etwa 37 % sinkt und bei Verschlucken und folglich gastrointestinaler Resorption lediglich 9 % beträgt ⁵⁵. Es liegt somit nahe anzunehmen, dass ein erheblicher Anteil des den Patienten verabreichten Sufentanils nicht sublingual, sondern eher enteral resorbiert wurde und damit einem erheblichen First-Pass-Effekt unterlag ^{58,59}. Auch die relativ geringe und im Vergleich mit der PCiA nicht signifikant unterschiedliche Ausprägung opioidbedingter Nebenwirkungen spricht für diese Annahme. Von einer Annäherung des Sufentanilverbrauchs an seinen therapeutischen Index von ca. 27.000 war das Verfahren jederzeit weit entfernt.

Mit großer Wahrscheinlichkeit spricht der vergleichbare Verlauf der Schmerzreduktion zu den einzelnen Zeitpunkten für eine, zumindest unter klinischer Betrachtung äquipotente Dosierung der Pharmaka. Man kann schlussfolgern, dass sich bei unterschiedlichen Applikationswegen die Umrechnungsfaktoren zur analgetischen Potenz aus der einschlägigen Literatur nicht sicher anwenden lassen.

Analysiert man die Anzahl der Bolusanforderungen in den Gruppen, kommen die Patienten der SSTS-Gruppe auf durchschnittlich 41 Bolus-Anforderungen in 72 Stunden, entsprechend ca. 14 Boli pro Tag. In der Studie von Pogatzki-Zahn war die Anzahl der verbrauchten Sufentaniltabletten $12,82 \pm 8,85$ nach 24 Stunden und

24,54±15,91 nach 72 Stunden mit einer Bandbreite von 1 bis 82 je nach Operationstyp⁹⁷. Die Patienten der PCiA-Gruppe hingegen kommen in der hier vorliegenden Arbeit auf 64 Boli in 72 Stunden, entsprechend 21 Boli pro Tag.

Die Tatsache, dass die Patienten der PCiA-Gruppe häufiger das Analgetikum angefordert haben, könnte ebenfalls die zuvor argumentierte modifizierte Berechnung zur analgetischen Potenz stützen. Sie stellt zusätzlich ein starkes Indiz dafür dar, dass der sublingual applizierte Einzelbolus Sufentanil mit 15 µg stärker und möglicherweise schneller wirksam war als ein intravenöser Einzelbolus Piritramid mit 1 mg Wirkstoff. Sufentanil ist deutlich lipophiler als Piritramid, kann daher die Blut-Hirn-Schranke besser passieren und führt konsekutiv zu höheren Wirkspiegeln am hauptsächlichen Erfolgsorgan, dem Gehirn^{32,33,55}.

Die vorliegende Arbeit erfasst Nebenwirkungen, die als opioidtypisch gelten. Diese sind Sedierung, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Atemdepression und Mundtrockenheit^{46,55,57,125}.

Das Symptom Sedierung wurde nur in den ersten 24 Stunden beobachtet und war in beiden Behandlungsgruppen gleich stark ausgeprägt. Sehr wahrscheinlich war Sedierung daher keine Nebenwirkung der Opioid-PCA, sondern bezog sich eher auf die zuvor stattgefundene Operation und Narkose.

Das subjektive Empfinden von Müdigkeit war ein Phänomen der ersten 48 Stunden nach der Operation. Es wurde von ca. 30 % der Patienten angegeben und war in der SSTS-Gruppe stärker ausgeprägt. Entsprechend der zeitlichen Nähe zu Operation und Narkose war das subjektive Empfinden von Müdigkeit am Messpunkt T₀ bei 30 % der SSTS-Patienten und 39 % der PCiA-Patienten bereits vorhanden.

Übelkeit als Nebenwirkung der Opioid-PCA war überwiegend in den ersten 24 Stunden zu beobachten und in der PCiA-Gruppe häufiger. So hatten 9 Personen unter SSTS-Behandlung und 16 unter PCiA (am ehesten therapiebedingte) Übelkeit. Dies entspricht 14,3 % bzw. 25,8 % der Patienten. In der Studie von Pogatzki-Zahn et al. war Übelkeit unter SSTS mit 10,9 % beobachtet worden⁹⁷. Die Nebenwirkung Erbrechen trat ebenfalls überwiegend in den ersten 24 Stunden auf. Dieses Symptom

war mit jeweils 6 Fällen (9,5 %) in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig vertreten. In der Studie von Pogatzki-Zahn et al. war Erbrechen bei SSTS mit 6,5 % beobachtet worden ⁹⁷. Es ist stark vom Einsatz einer antiemetischen Prophylaxe und/oder Therapie abhängig, wie ausgeprägt Übelkeit und Erbrechen unter Opioidtherapie tatsächlich auftreten. Die in diesen Untersuchungen erfassten Inzidenzen lassen sich insofern nicht gut miteinander vergleichen, da sowohl in der hier vorliegenden Arbeit als auch bei Pogatzki-Zahn et al. die antiemetische Begleitmedikation nicht erfasst wurde.

Juckreiz wurde bei 1,6 % Patienten der PCiA-Gruppe (1 Patient) und bei 3,2 % Patienten (2 Patienten) der SSTS-Gruppe beobachtet und war damit zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch in einer Untersuchung von Scardino et al. konnte Juckreiz bei nur einer Person der SSTS-Gruppe gefunden werden ³⁶.

Eine flüchtige Hautrötung kam bei nur einem Patienten vor, darf als Nebenwirkung also vernachlässigt werden.

Des Weiteren gab es in beiden Gruppen zu keinem Visitenzeitpunkt die Dokumentation einer Atemdepression. Eine Atemfrequenz ≤ 8 /min. wurde bei keinem Patienten detektiert. In einigen Studien wird von Atemdepression durch SSTS berichtet ^{34,97,101,110,121,124,126,127}, wobei in 2 dieser Studien ^{121,126} Sufentanil mit doppelter (30 µg) Bolusgröße (Dsuvia[®], seit November 2018 in den USA zugelassen) als in der vorliegenden eingesetzt wurde. In der Studie von Pagatzki-Zahn kam Atemdepression in 4 Fällen von 341 Patienten (1,1 %) vor ⁹⁷. Es ist also nicht unwahrscheinlich, dass in der vorliegenden Arbeit (n=63 bzw. n=62) die NNT zum Auftreten und Erkennen von Atemdepression nicht erreicht wurde.

Das Symptom Mundtrockenheit wurde überwiegend zu Beginn der Behandlung beobachtet und nahm danach in beiden Behandlungsgruppen kontinuierlich ab. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keinen Unterschied. In beiden Kollektiven gab es zum Ende der Therapie nur noch einzelne Patienten mit Mundtrockenheit. Es kann daher angenommen werden, dass Mundtrockenheit weniger eine Nebenwirkung der Opiode darstellte, sondern vielmehr ein

94

postoperatives Phänomen war, das durch den entsprechenden Flüssigkeitsausgleich innerhalb der ersten 72 Stunden fast vollständig behoben werden konnte.

Bei der abschließenden Beurteilung der Schmerztherapieverfahren bewerteten 87,3 % der Patienten der SSTS-Gruppe das Verfahren als sehr gut oder gut. Dies war bei den Patienten der PCiA-Gruppe in 77,4 % der Fälle zutreffend. Dadurch waren die Patienten der SSTS-Gruppe mit ihrem PCA Verfahren hochsignifikant zufriedener als die Patienten mit der PCiA. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen ebenfalls ähnliche Zufriedenheitswerte unter SSTS erreicht wurden.

Unter dem Gesichtspunkt „Patientenzufriedenheit“ stellten die Studien von Dransart und Scardino mit über 70 % Zufriedenheit das Minimum ^{115,123}, die Studien von Jove und Meijer und Pogatzki-Zahn mit zwischen 80 und 90 % den Durchschnitt ^{34,124} dar. In der Studie von Pogatzki-Zahn et al. zum Beispiel bewerteten die Patienten das SSTS in 87,1 % der Fälle als gut oder ausgezeichnet ⁹⁷. Auch war die Einschätzung durch das Pflegepersonal in Bezug auf die Patientenzufriedenheit für die SSTS-Gruppe hochsignifikant besser als für die Patienten der PCiA-Gruppe.

Die Selbsteinschätzung der Patienten zu ihrer Mobilität wurde vom Schmerzdienst in der vorliegenden Studie nach Schulnoten erfasst. In der SSTS-Gruppe ergab sich mit einem Mittelwert von 1,29 eine hochsignifikant bessere Bewertung als in der PCiA-Gruppe mit einem Mittelwert von 2,76. Da die Schmerzintensität in beiden Behandlungsgruppen nicht nur unter Ruhebedingungen, sondern ebenfalls unter Mobilität vergleichbar war, ist die bessere Bewertung in der SSTS-Gruppe höchstwahrscheinlich dadurch zu verstehen, dass diese eine non-invasive PCA nutzten und keinerlei Infusionsleitungen benötigten. Eine solche war bei den PCiA-Patienten zwangsläufig zum Offenhalten des venösen Zugangs und zur Wirkstoffzufuhr nötig, was deren Mobilität einschränkte und möglicherweise den entscheidenden Faktor für die schlechtere Bewertung darstellte.

In der Benotung der Handhabung ihres PCA Verfahrens gab es zwischen beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede. Sowohl die SSTS-, als auch die PCiA-Anwender waren mit der Handhabung sehr zufrieden. Dementsprechend gab es auch in Bezug auf die Frage „Würden Sie sich noch einmal für dieses Verfahren

entscheiden?“ zwischen beiden Gruppen lediglich einen Unterschied im Trend. Die Frage wurde von nahezu 89 % der Personen nach SSTS und 76 % nach PCiA bejaht.

5.5. Methodische Grenzen

Das vorliegende Studienprojekt beinhaltet methodische Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse in die Überlegungen einbezogen werden müssen. Als retrospektive Analyse von Patientenverläufen können die erhobenen Daten in der Auswertung nicht die Aussagekraft einer kontrolliert-randomisierten Studie beanspruchen. Für die klinische Alltagssituation, in der sie erfasst wurden, treffen sie jedoch verlässliche und statistisch mit hoher Evidenz belegte Aussagen bezüglich der Fragestellungen der Studie.

Untersuchungszeitraum waren die ersten 72 Stunden nach endoprothetischem Kniegelenksersatz. Ob die besser bewertete Mobilität der SSTS-Patienten während dieser Phase sich auch danach in objektiv besserer Beweglichkeit und/oder geringerer postoperativer Morbidität dieser Behandlungsgruppe fortsetzt, sollte Gegenstand weiterer Studien an größeren Patientenkollektiven sein.

Die Patienten der Untersuchung waren mehrheitlich Frauen weißer Hautfarbe mit einem durchschnittlichen Lebensalter zwischen 61 und 65 Jahren. Aus diesem Grund erscheint nicht hinreichend gesichert, dass die Studienergebnisse auch für mehrheitlich männliche, farbige oder betagtere Personen zutreffen. Um diese Frage zweifelsfrei zu klären, sind weitere Studien mit entsprechenden Patientenkollektiven notwendig. Für deutsche Kliniken scheint aber die Geschlechts- und Altersverteilung der Erhebung typisch zu sein. Die vorläufig letzte Erhebung des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zu den in Deutschland durchgeführten Operationen ergab für das Jahr 2016 einen noch deutlich stärker überwiegender Anteil weiblicher Patienten beim endoprothetischen Kniegelenksersatz (117.194 ♀ : 70.123 ♂) bei ähnlicher Altersverteilung wie in vorliegender Studie ¹²⁸. Auch in internationalen Studien wie der von Melson et. al. aus dem Jahr 2014 werden beim Kniegelenksersatz überwiegend weibliche Kollektive beschrieben ¹⁰¹. Deren Autoren halten es insbesondere wegen der flexibel wählbaren Dosierungen bei patientenkontrollierten

Schmerztherapieverfahren für wenig wahrscheinlich, dass ihre Studienergebnisse nur für eine demographische Untergruppe Geltung haben.

Die hochsignifikant bessere Bewertung von SSTS durch das Pflegepersonal entspricht zwar der Benotung durch die Patienten selbst, könnte aber auch davon beeinflusst worden sein, dass das Pflegepersonal möglicherweise deutlich weniger Arbeitsaufwand (i.v.-Zugang, Infusionswechsel, Dis- und Rekonnektion etc.) für das Funktionieren des SSTS-Systems investieren musste im Vergleich zur invasiveren Piritramid-PCiA.

5.6. Fragestellungen und Hypothese

Frage: *Gibt es signifikante Unterschiede zwischen SSTS und Piritramid-PCiA in Bezug auf die Werte der gemessenen Schmerzstärke?*

Aus den Daten der vorliegenden Untersuchung ist abzuleiten, dass die analysierten Schmerzbehandlungsverfahren SSTS und Piritramid-PCiA eine effektive Schmerzlinderung nach Knie-TEP-Operation bewirken. Beide Methoden sind in der Lage, die in den ersten 72 h nach dem Eingriff auftretenden Schmerzen adäquat und statistisch signifikant zu reduzieren und unterscheiden sich diesbezüglich nicht. Dieses Ergebnis erscheint sowohl aus der Pharmakologie der verglichenen Medikamente, als auch aus deren in der Studie praktizierten Applikationswegen plausibel. Das lipophile Sufentanil erreicht nach sublingualer Gabe mindestens gleich schnell wirksame Spiegel im ZNS, wie Piritramid nach intravenöser Applikation¹⁰¹. Die eigenständig kontrollierbare Dosierung im Rahmen von PCA-Verfahren erlaubte es den Patienten, sich relativ exakt an ihren individuellen Bedarf „heranzutitrieren“.

Frage: *Sind Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen zwischen SSTS und Piritramid-PCiA unterschiedlich?*

In Hinblick auf das unter Therapie mit Opioiden mögliche Nebenwirkungsspektrum waren SSTS und Piritramid-PCiA nicht signifikant unterschiedlich.

Frage: *Sind die Befunde postoperativer Mobilität unter den Therapien mit SSTS und Piritramid-PCiA gleich?*

Bei der Bewertung ihrer Mobilität vergaben die Patienten nach SSTS hochsignifikant höhere Zufriedenheitsnoten ($p < 0,001$), als diejenigen der Vergleichsgruppe und bevorzugten dementsprechend eindeutig das nicht-invasive PCA-Verfahren.

Frage: *Sind die Patienten mit den Therapien SSTS und Piritramid-PCiA gleichermaßen zufrieden?*

In der Abschlussbeurteilung war die Gesamtzufriedenheit mit der erhaltenen Schmerztherapie bei den Patienten nach SSTS-Anwendung hochsignifikant ($p < 0,001$) größer. Sie sprachen sich dafür aus, auch bei zukünftiger Notwendigkeit wieder mit SSTS behandelt zu werden. Auch in der Fremdeinschätzung durch das Pflegepersonal erzielte SSTS hochsignifikant bessere Benotungen, als die Piritramid-PCiA.

Hypothese: Die Hypothese, dass sich SSTS und Piritramid-PCiA bezüglich Schmerzreduktion und Auftreten von Nebenwirkungen unter den Bedingungen dieser Studie nicht unterscheiden, SSTS aber in Bezug auf Mobilität und Patienten- und Personalzufriedenheit überlegen ist, ließ sich mit den aus den Studienergebnissen abgeleiteten Antworten auf die Fragestellungen der Einleitung bestätigen.

Die mit hoher statistischer Signifikanz begründeten Aussagen werden durch Ergebnisse anderer Studien aus der aktuellen deutschen und internationalen Literatur gestützt.

6. Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte. 2018. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO-AE.pdf (zuletzt abgerufen 18.07.2021).
2. Weissauer W. [Legal aspects of postoperative pain treatment]. *Chirurg* 1994; **65**(1): suppl 16-9.
3. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001; **93**(4): 853-8.
4. Bisgaard T, Rosenberg J, Kehlet H. From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scand J Gastroenterol* 2005; **40**(11): 1358-64.
5. Filos KS, Lehmann KA. Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? *Eur Surg Res* 1999; **31**(2): 97-107.
6. Filos KS, Vagianos CE. Pre-emptive analgesia: how important is it in clinical reality? *Eur Surg Res* 1999; **31**(2): 122-32.
7. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; **367**(9522): 1618-25.
8. Kehlet H, Kennedy RH. Laparoscopic colonic surgery--mission accomplished or work in progress? *Colorectal Dis* 2006; **8**(6): 514-7.
9. Simanski C, Lefering R, Paffrath T, et al. [Postoperative pain relief is an important factor for the patients' selection of a clinic. Results of an anonymous survey]. *Schmerz* 2006; **20**(4): 327-33.
10. Erlenwein J, Hinz J, Meissner W, Stamer U, Bauer M, Petzke F. [Acute pain therapy in German hospitals as competitive factor. Do competition, ownership and case severity influence the practice of acute pain therapy?]. *Schmerz* 2015; **29**(3): 266-75.
11. Loeser JD, Bonica JJ. Bonica's management of pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
12. AWMF. Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/001-025.html> (zuletzt abgerufen 18.07.2021).
13. DIVS. S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. 2009. https://www.dgpi.de/images/stories/Leitlinien/behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_schmerzen.pdf; zuletzt aufgerufen 18.04.2020.
14. Erlenwein J, Stamer U, Koschwitz R, et al. [Inpatient acute pain management in German hospitals: results from the national survey "Akutschmerzzensus 2012"]. *Schmerz* 2014; **28**(2): 147-56.
15. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; **30**(1): 149-60.
16. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; **118**(4): 934-44.
17. Rothaug J, Zaslansky R, Schwenkglens M, et al. Patients' perception of postoperative pain management: validation of the International Pain Outcomes (IPO) questionnaire. *J Pain* 2013; **14**(11): 1361-70.
18. Power I. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2007; **98**(1): 4-11.
19. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; **97**(2): 534-40, table of contents.

20. Maier C, Nestler N, Richter H, et al. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2010; **107**(36): 607-14.
21. Bialas P, Kreutzer S, Bomberg H, et al. [Progressive muscle relaxation in postoperative pain therapy]. *Schmerz* 2020; **34**(2): 148-55.
22. Meuser T. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes und Schmerzarten. In: Thomm M, ed. *Schmerzmanagement in der Pflege*; 2016: 1-10.
23. Schwenkglenks M, Gerbershagen HJ, Taylor RS, et al. Correlates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: results from the international PAIN OUT registry. *Pain* 2014; **155**(7): 1401-11.
24. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med* 1999; **24**(5): 430-7.
25. Marret E, Gentili M, Bonnet MP, Bonnet F. Intra-articular ropivacaine 0.75% and bupivacaine 0.50% for analgesia after arthroscopic knee surgery: a randomized prospective study. *Arthroscopy* 2005; **21**(3): 313-6.
26. Gupta A, Bodin L, Holmstrom B, Berggren L. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg* 2001; **93**(3): 761-70.
27. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Andrew Moore R. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour--lessons learned from IA morphine. *Pain* 2002; **98**(3): 269-75.
28. CEBM. Oxford center of evidence based medicine. 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>; zuletzt aufgerufen 20.04.2020.
29. Stathellis A, Fitz W, Schnurr C, et al. Periarticular injections with continuous perfusion of local anaesthetics provide better pain relief and better function compared to femoral and sciatic blocks after TKA: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; **25**(9): 2702-7.
30. Toftdahl K, Nikolajsen L, Haraldsted V, Madsen F, Tonnesen EK, Soballe K. Comparison of peri- and intraarticular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Acta Orthop* 2007; **78**(2): 172-9.
31. European Medicines Agency. Zalviso: EPAR-Product Information. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zalviso-epar-product-information_de.pdf (accessed 02.04. 2023).
32. Minkowitz HS, Singla NK, Evashenk MA, et al. Pharmacokinetics of sublingual sufentanil tablets and efficacy and safety in the management of postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 2013; **38**(2): 131-9.
33. Minkowitz HS. A review of sufentanil and the sufentanil sublingual tablet system for acute moderate to severe pain. *Pain Manag* 2015; **5**(4): 237-50.
34. Jove M, Griffin DW, Minkowitz HS, Ben-David B, Evashenk MA, Palmer PP. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain after Knee or Hip Arthroplasty: A Randomized, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology* 2015; **123**(2): 434-43.
35. van Veen DE, Verhelst CC, van Dellen RT, Koopman J. Sublingual sufentanil (Zalviso) patient-controlled analgesia after total knee arthroplasty: a retrospective comparison with oxycodone with or without dexamethasone. *J Pain Res* 2018; **11**: 3205-10.
36. Scardino M, D'Amato T, Martorelli F, et al. Sublingual sufentanil tablet system Zalviso(R) for postoperative analgesia after knee replacement in fast track surgery: a pilot observational study. *J Exp Orthop* 2018; **5**(1): 8.
37. Irlbeck T, Zwissler B, Bauer A. [ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]. *Anaesthesist* 2017; **66**(1): 5-10.
38. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; **39**(11): 1071-5.

39. Gracely RH, Lota L, Walter DJ, Dubner R. A multiple random staircase method of psychophysical pain assessment. *Pain* 1988; **32**(1): 55-63.
40. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; **1**(3): 277-99.
41. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, et al. Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *BMJ* 1992; **305**(6863): 1187-93.
42. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B. What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**(9): 745-9.
43. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain* 2005; **117**(3): 412-20.
44. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 2004; **20**(4): 207-19.
45. Striebel W. Opiode. Die Anästhesie. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2010: 152-67.
46. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. [Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects: Part 2: opioids, ketamine and gabapentinoids]. *Anaesthesist* 2008; **57**(5): 491-8.
47. Lassen CL, Link F, Lindenberg N, et al. [Anesthesiological acute pain therapy in Germany: telephone-based survey]. *Anaesthesist* 2013; **62**(5): 355-64.
48. Piramal Critical Care B. V. Fachinformation Dipidolor, 7,5 mg/ml Injektionslösung. 2021. <https://www.piramalcriticalcare.com/german/wp-content/uploads/Fachinformation-Dipidolor.pdf> (accessed 02.04. 2023).
49. Kay B. A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1971; **43**(12): 1167-71.
50. Rosow CE. Sufentanil citrate: a new opioid analgesic for use in anesthesia. *Pharmacotherapy* 1984; **4**(1): 11-9.
51. Lotsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2013; **52**(1): 23-36.
52. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991; **74**(1): 34-42.
53. Reisfield GM, Wilson GR. Rational use of sublingual opioids in palliative medicine. *J Palliat Med* 2007; **10**(2): 465-75.
54. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; **74**(1): 53-63.
55. Frampton JE. Sublingual Sufentanil: A Review in Acute Postoperative Pain. *Drugs* 2016; **76**(6): 719-29.
56. Mather LE. Opioids: a pharmacologist's delight! *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; **22**(11): 833-6.
57. Freye E. Opiode in der Medizin; 2004.
58. Stanley TH, Egan TD, Van Aken H. A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesth Analg* 2008; **106**(2): 451-62, table of contents.
59. Willsie SK, Evashenk MA, Hamel LG, Hwang SS, Chiang YK, Palmer PP. Pharmacokinetic properties of single- and repeated-dose sufentanil sublingual tablets in healthy volunteers. *Clin Ther* 2015; **37**(1): 145-55.
60. AMBOSS. Opiode. 2023. <https://next.amboss.com/de/article/yN0ddg> (accessed 02.04. 2023).
61. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, . <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf (accessed 02.04. 2023).

62. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; **101**(5 Suppl): S44-61.
63. Messerer B, Gutmann A, Vittinghoff M, Weinberg AM, Meissner W, Sandner-Kiesling A. [Postoperative pain assessment in special patient groups: part I: children without cognitive impairment]. *Schmerz* 2011; **25**(3): 245-55.
64. Chan VW, Chung F, McQuestion M, Gomez M. Impact of patient-controlled analgesia on required nursing time and duration of postoperative recovery. *Reg Anesth* 1995; **20**(6): 506-14.
65. Lehmann KA. Der Postoperative Schmerz - Bedeutung, Diagnose und Behandlung. 1994: 317-21.
66. Lehmann KA. New developments in patient-controlled postoperative analgesia. *Ann Med* 1995; **27**(2): 271-82.
67. Lehmann KA. Patient-controlled analgesia: An efficient therapeutic tool in the postoperative setting. *Eur Surg Res* 1999; **31**(2): 112-21.
68. Lehmann KA, Tenbuhs B, Hoeckle W. [Postoperative on-demand analgesia with pentazocine (Fortral)]. *Langenbecks Arch Chir* 1985; **367**(1): 27-40.
69. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993; **5**(3): 182-93.
70. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**(7): 795-804.
71. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003348.
72. M.A. Ashburn PGF, T.H. Stanley. Pain Management and Anesthesiology: Papers presented at the 43rd Annual Postgraduate Course in Anesthesiology, February 1998. *Springer Science & Business Media* 2012: 96-7.
73. Dick W, Janik R. [Application procedures and dosage recommendations for postoperative analgesia.]. *Schmerz* 1988; **2**(1): 19-25.
74. Hull CJ, Sibbald A. Control of postoperative pain by interactive demand analgesia. *Br J Anaesth* 1981; **53**(4): 385-91.
75. Raeder J. Opioids in the treatment of postoperative pain: old drugs with new options? *Expert Opin Pharmacother* 2014; **15**(4): 449-52.
76. Wicker S, Jung J, Allwinn R, Gottschalk R, Rabenau HF. Prevalence and prevention of needlestick injuries among health care workers in a German university hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; **81**(3): 347-54.
77. Katz P, Takyar S, Palmer P, Liedgens H. Indirect treatment comparison of two non-invasive patient-controlled analgesia treatments for acute post-operative pain management. *Curr Med Res Opin* 2017; **33**(5): 911-8.
78. ICD-Code. OPS 8-919. 2020. <https://www.icd-code.de/ops/code/8-919.html> (zuletzt abgerufen 18.07.2021).
79. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1338-44.
80. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; **22**(2): 211-26.
81. Pearson K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from

- random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 1900; **50**(302): 157-75.
82. Döring N, Bortz J. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. 5. vollständig überarbeitete, aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin ; Heidelberg: Springer; 2016.
83. Rinne H. *Taschenbuch der Statistik*. 2., überarb. und erw. Aufl. ed. Thun ; Frankfurt am Main: Deutsch; 1997.
84. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1945; **1**(6): 80-3.
85. Bortz J, Schuster C. *Hypothesentesten. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010: 97-116.
86. *Gesundheit / Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) / Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller)*. Wiesbaden . 2018. https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00112178 (accessed 03.05.2021).
87. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. *Acute pain management: scientific evidence, fourth edition*, 2015. *Med J Aust* 2016; **204**(8): 315-7.
88. Zinganell K, Hempel K. Vereinbarungen des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes Deutscher Chirurgen zur Organisation der postoperativen Schmerztherapie. *Chirurg BDC* 1992; **31**: 232.
89. Freys SM, Erlenwein J, Koppert W, et al. Vereinbarung zur Organisation der Schmerztherapie chirurgischer Patienten des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen (Neufassung 2019). *Der Anaesthetist* 2019; **68**(8): 516-9.
90. Kathmann DW. Aus Akutschmerzdienst wird Schmerzdienst - Aktualisierung der Akutschmerzleitlinie – was kommt, was bleibt, was geht?“, Deutscher Schmerzkongress, Mannheim, 12. Oktober 2017. *Schmerzmedizin* 2017; **33**(6): 20.
91. Boche R, Nestler N, Erlenwein J, Pogatzki-Zahn E. [Nursing pain experts in German hospitals : A compilation of activity profiles and tasks]. *Schmerz* 2018; **32**(1): 48-55.
92. Deutsches_Pflegeportal. Pain Nurse. 2015. <https://www.deutsches-pflegeportal.de/ratgeber/berufe-in-der-pflege/fort-und-weiterbildungen-in-der-pflege/pain-nurse>, zuletzt aufgerufen 24.04.2020.
93. Jaksch W, Likar R, Frohner U, Herbst F. [Pain relief during and after surgical procedures : Results of an Austria-wide patient survey on postoperative pain and perioperative pain management]. *Schmerz* 2018; **32**(3): 171-80.
94. Neuburger M, Buttner J. [Complications of peripheral regional anesthesia]. *Anaesthetist* 2011; **60**(11): 1014-26.
95. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; **87**(1): 36-46.
96. Moss J. Reducing errors during patient-controlled analgesia therapy through failure mode and effects analysis. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010; **36**(8): 359-64.
97. Pogatzki-Zahn E, Kranke P, Winner J, et al. Real-world use of the sufentanil sublingual tablet system for patient-controlled management of acute postoperative pain: a prospective noninterventional study. *Curr Med Res Opin* 2020; **36**(2): 277-84.
98. Vicente KJ, Kada-Bekhaled K, Hillel G, Cassano A, Orser BA. Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. *Can J Anaesth* 2003; **50**(4): 328-32.
99. Minkowitz HS, Candiotti K. The role of sublingual sufentanil nanotabs for pain relief. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; **12**(5): 845-51.

100. Grond S, Hall J, Spacek A, Hoppenbrouwers M, Richarz U, Bonnet F. Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. *Br J Anaesth* 2007; **98**(6): 806-15.
101. Melson TI, Boyer DL, Minkowitz HS, et al. Sufentanil sublingual tablet system vs. intravenous patient-controlled analgesia with morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial. *Pain Pract* 2014; **14**(8): 679-88.
102. Minkowitz HS, Rathmell JP, Vallow S, Gargiulo K, Damaraju CV, Hewitt DJ. Efficacy and safety of the fentanyl iontophoretic transdermal system (ITS) and intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) with morphine for pain management following abdominal or pelvic surgery. *Pain Med* 2007; **8**(8): 657-68.
103. Viscusi ER, Reynolds L, Tait S, Melson T, Atkinson LE. An iontophoretic fentanyl patient-activated analgesic delivery system for postoperative pain: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2006; **102**(1): 188-94.
104. Mattia C, Coluzzi F, Sonnino D, Anker-Moller E. Efficacy and safety of fentanyl HCl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management for patient subgroups. *Eur J Anaesthesiol* 2010; **27**(5): 433-40.
105. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth* 2003; **91**(2): 218-23.
106. Sebastian H. [Piritramide versus oxycodone for patient-controlled intravenous analgesia. Opioid-induced side effects]. *Schmerz* 2014; **28**(6): 614-21.
107. Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. [Piritramide : A critical review]. *Schmerz* 2017; **31**(4): 345-52.
108. Stamer U, Mpasios N, Stuber F, Laubenthal H, Maier C. [Postoperative pain therapy in Germany]. *Anaesthesist* 2002; **51**(4): 248-57.
109. Pogatzki-Zahn EM, Meissner W. [Postoperative pain therapy in Germany. Status quo]. *Schmerz* 2015; **29**(5): 503-9.
110. Ringold FG, Minkowitz HS, Gan TJ, et al. Sufentanil sublingual tablet system for the management of postoperative pain following open abdominal surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2015; **40**(1): 22-30.
111. Singla NK, Muse DD, Evashenk MA, Palmer PP. A dose-finding study of sufentanil sublingual microtablets for the management of postoperative bunionectomy pain. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; **77**(3 Suppl 2): S198-203.
112. Giaccari LG, Coppolino F, Aurilio C, et al. Sufentanil Sublingual for Acute Post-Operative Pain: A Systematic Literature Review Focused on Pain Intensity, Adverse Events, and Patient Satisfaction. *Pain Ther* 2020.
113. Noel E, Miglionico L, Leclercq M, Jennart H, Fils JF, Van Rompaey N. Sufentanil sublingual tablet system versus oral oxycodone for management of postoperative pain in enhanced recovery after surgery pathway for total knee arthroplasty: a randomized controlled study. *J Exp Orthop* 2020; **7**(1): 92.
114. Porela-Tiihonen S, Kokki H, Kokki M. An up-to-date overview of sublingual sufentanil for the treatment of moderate to severe pain. *Expert Opin Pharmacother* 2020; **21**(12): 1407-18.
115. Scardino M, Tartarelli A, Coluzzi F, et al. Sublingual sufentanil tablet system for the management of acute postoperative pain in a hospital setting: an observational study. *Minerva Anesthesiol* 2020.
116. Amson H, Lasselín P, Naegels B, Bracho GP, Aubrun F, Dziadzko M. Usability evaluation of sufentanil sublingual tablet analgesia in patients following Enhanced Recovery After Surgery. *J Comp Eff Res* 2021; **10**(9): 743-50.
117. Leiman D, Jove M, Spahn GR, Palmer P. Patient and Healthcare Professional Satisfaction Ratings and Safety Profile of Sufentanil Sublingual Tablets for Treatment of Acute Pain: A Pooled Demographic Analysis. *J Pain Res* 2021; **14**: 805-13.

118. Scardino M, Tartarelli A, Coluzzi F, et al. Sublingual sufentanil tablet system for the management of acute postoperative pain in a hospital setting: an observational study. *Minerva Anesthesiol* 2021; **87**(2): 156-64.
119. Thangaraju P, Varthya SB, Venkatesan S, Tamilselvan T, Singh S. Efficacy and safety of sufentanil sublingual tablet system in postoperative pain management: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2021.
120. Van Tittelboom V, Poelaert R, Malbrain M, La Meir M, Staessens K, Poelaert J. Sublingual Sufentanil Tablet System Versus Continuous Morphine Infusion for Postoperative Analgesia in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; **35**(4): 1125-33.
121. Hutchins JL, Leiman D, Rafique Z, DiDonato KP, Palmer PP. Pooled Dosing and Efficacy Analysis of the Sufentanil Sublingual Tablet 30 mcg Across Demographic Subgroups for the Management of Moderate-to-Severe Acute Pain. *J Perianesth Nurs* 2020; **35**(1): 22-8.
122. Bartosova O, Sima M, Polanecky O, et al. Analgesic effects of piritramide in acute postoperative pain - comparison of intramuscular administration with patient-controlled intravenous analgesia and impact of OPRM1 and ABCB1 polymorphisms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020.
123. Dransart C, De Bue P, Jamart J, Mitchell J, Gustin T, Dubois PE. Sublingual Sufentanil Tablet System for Postoperative Pain Relief after Spinal Lumbar Neurosurgery. A Retrospective Comparison with IV Morphine Patient Controlled Analgesia. *J Clin Anesth Pain Med* 2018; **2**(2): 22.
124. Meijer F, Cornelissen P, Sie C, et al. Sublingual sufentanil for postoperative pain relief: first clinical experiences. *J Pain Res* 2018; **11**: 987-92.
125. Likar R. Pharmakologische Grundlagen Opiode. 2012. <http://paincourse.com/upload/pdf-a/likar-opioide-2012.pdf> (accessed zuletzt aufgerufen am 28.01.2021).
126. Miner JR, Melson TI, Leiman D, et al. Pooled Phase III safety analysis of sufentanil sublingual tablets for short-term treatment of moderate-to-severe acute pain. *Pain Manag* 2019; **9**(3): 259-71.
127. Turi S, Deni F, Lombardi G, Marmiere M, Nisi FG, Beretta L. Sufentanil Sublingual Tablet System (SSTS) for the management of postoperative pain after major abdominal and gynecological surgery within an ERAS protocol: an observational study. *J Pain Res* 2019; **12**: 2313-9.
128. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), . 2016. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/fallpauschalen-krankenhaus-2120640167004.pdf?__blob=publicationFile (accessed 01.04. 2023).

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: IVAC® PCAM® Spritzenpumpe	35
Abbildung 2: Fernbedienung PCA-Pumpe mit Bolus-Knopf	36
Abbildung 3: Sublingualtablette	38
Abbildung 4: Applikator und Daumenpflaster mit RFID-Chip	39
Abbildung 5: Durchschnittlicher systolischer Blutdruck zu den Visitenzeiten.	48
Abbildung 6: Durchschnittlicher diastolischer Blutdruck zu den Visitenzeiten	50
Abbildung 7: Durchschnittliche Herzfrequenz zu den Visitenzeiten	52
Abbildung 8: Periphere Sauerstoffsättigung zu den Visitenzeiten	54
Abbildung 9: Durchschnittliche Schmerzintensität in Ruhe	56
Abbildung 10: Durchschnittliche Schmerzintensität bei Bewegung	58
Abbildung 11: Sedierung als Nebenwirkung	61
Abbildung 12: Subjektive Müdigkeit als Nebenwirkung	62
Abbildung 13: Übelkeit als Nebenwirkung	64
Abbildung 14: Erbrechen als Nebenwirkung	66
Abbildung 15: Häufigkeit der Nebenwirkung Pruritus	67
Abbildung 16: Mundtrockenheit als Nebenwirkung	69
Abbildung 17: Kumulativer Sufentanilverbrauch	70
Abbildung 18: Kumulativer Piritramidverbrauch	72

Abbildung 19: Schulnotenbewertung Mobilität..... 75

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien	20
Tabelle 2: Abbruchkriterien	21
Tabelle 3: ASA-Klassifikation	22
Tabelle 4: Relative analgetische Potenz der Studienopioide	31
Tabelle 5: Visitenzeiten	40
Tabelle 6: Signifikanzniveau	45
Tabelle 7: Biometrische Parameter	47
Tabelle 8: Systolischer Blutdruck	48
Tabelle 9: Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks	49
Tabelle 10: Diastolischer Blutdruck	50
Tabelle 11: Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks	51
Tabelle 12: Herzfrequenz zu den Visitenzeiten	52
Tabelle 13: Veränderung der mittleren Herzfrequenz	53
Tabelle 14: Sauerstoffsättigung zu den Visitenzeiten	54
Tabelle 15: Veränderung der Sauerstoffsättigung	55
Tabelle 16: Schmerzintensität in Ruhe	56
Tabelle 17: Schmerzintensität bei Bewegung	58
Tabelle 18: Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität in Bewegung innerhalb der PCiA Gruppe	59
Tabelle 19: Kumulativer Sufentanilverbrauch	70

Tabelle 20: Kumulativer Piritramidverbrauch	71
Tabelle 21: Patientenzufriedenheit Schmerztherapie (Abschlussbewertung) ..	73
Tabelle 22: Durchschnittliche Benotung der Therapieverfahren (Abschlussbewertung).....	74

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Beate Molitor
Geburtsname: Simonis
Geburtsdaten: 04. Oktober 1966 in Köln
Staatsangehörigkeit: deutsch

■ Schulbildung

1972-1976 Kath. Grundschule, Köln-Holweide
1976-1985 Städt. Hölderlin-Gymnasium Köln, Abitur

■ Berufsausbildung

1985-1988 Krankenpflegeausbildung, St.-Vinzenz-Hospital Köln,
Staatsexamen

■ Studium

WS 1992-SS 2003 Studium der Humanmedizin, Universität zu Köln, ärztl.
Approbation

■ Berufliche Tätigkeiten

1988 - 1990 Krankenpflegetätigkeit Innere Medizin/Ambulanz,
Evangelisches Krankenhaus, Bergisch Gladbach
1990 - 1992 Krankenpflegetätigkeit interdisziplinäre Intensivstation,
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach
1992 - 1997 Krankenpflegetätigkeit Interdisziplinäre Intensivstation,
St.-Vinzenz-Hospital, Köln
11/2003 - 09/2004 Ärztin im Praktikum
Reha-Zentrum Reuterstraße, Bergisch Gladbach

10/2004 - 03/2016	Assistenzärztin Reha-Zentrum Reuterstraße Bergisch Gladbach
04/2016 - 03/2018	Ärztin in Weiterbildung Allgemeinmedizin Praxis Dr. Andrea Meuser, Köln
04/2018 - 01/2020	Ärztin in Weiterbildung Innere Medizin / Geriatrie Helios Klinikum, Wipperfürth
Seit 02/2020	Oberärztin Abteilung für Geriatrie Helios Klinikum, Wipperfürth

■ **Weiterbildung/Qualifikationen**

07/2019	Anerkennung Fachärztin f. Allgemeinmedizin Ärztammer Nordrhein
01/2020	Anerkennung Zusatzbezeichnung Geriatrie Ärztammer Nordrhein

Odenthal, 15.09.2021

Beate Kolitor